

Blutzuckerselbstkontrolle
Vergleich zweier Reflektionsphotometer

Jürgen Krause



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Forschergruppe Diabetes und der III. Med. Abteilung
des Akademischen Lehrkrankenhauses München-Schwabing

Chefarzt: Prof. Dr. H. Mehnert

Blutzuckerselbstkontrolle
Vergleich zweier Reflektionsphotometer

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jürgen Krause

aus

Herzogenaurach

Jahr

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter	: Prof. Dr. W. Bachmann
Mitberichterstatter	: Prof. Dr. H. Mehnert
Dekan	: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung	: 20. Mai 1986

DANKSAGUNG

Bei Herrn Professor Dr. med. W. Bachmann möchte ich mich für die Überlassung des Themas, die ständige Gesprächsbereitschaft und die Beratung bei der Durchführung der Versuche ganz herzlich bedanken.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Priv.-Doz. Dr. Koberstein von der Firma Böhringer-Mannheim für die Überlassung der Geräte-Systeme, für die Auswertung der Daten, sowie für die vielen Tips und Anregungen, mit denen mich Herr Dr. Koberstein unterstützte.

Den Damen des Funktionslabors der III. Med. Abtlg. des Städt. Krankenhauses München-Schwabing, Frau Betz, Frau Haas und Frau Kirmayer bin ich sehr dankbar, da sie mir mit ihrem Entgegenkommen und der Hilfsbereitschaft die Arbeit im Labor häufig erleichterten. Ebenso gilt mein Dank den Damen des Abteilungslabors.

Schließlich möchte ich mich bei den vielen netten und kooperationswilligen Patienten, die ich während der Durchführung der Versuche zu dieser Arbeit auf der III. Med. Abtlg. des Städt. Krankenhauses München-Schwabing kennenlernte, bedanken.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen</u>	3
<u>1. Einleitung und Zielsetzung</u>	7
<u>2. Abkürzungen</u>	9
<u>3. Geräte und Materialien</u>	
3. 1. Vorstellung der Gerätesysteme	10
3. 1. 1. Das Reflocheck-System	10
3. 1. 1. 1. Reflocheck-Gerät	11
3. 1. 1. 2. Reflocheck-Glucose	13
3. 1. 1. 3. Controltest-Glucose	13
3. 1. 2. Das Reflolux-System	14
3. 1. 2. 1. Reflolux-Gerät	15
3. 1. 2. 2. Haemo-Glucotest 20-800 R	15
3. 1. 2. 3. Code-Streifen	15
3. 1. 2. 4. Controltest-Glucose	16
3. 2. Hilfsmittel	16
3. 3. Referenzmethoden	17
3. 3. 1. Hexokinase/Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Methode .	17
3. 3. 2. Glucose-Dehydrogenase-Methode	18
<u>4. Methodik</u>	
4. 1. Versuchsaufbau	18
4. 1. 1. Überprüfung der Präzision	19
4. 1. 2. Methodenvergleich	20
4. 2. Statistische Auswertung der Ergebnisse	21

5. Ergebnisse und deren Interpretation

5. 1.	Kurz- und Langzeitpräzision	22
5. 1. 1.	Resultate zur Präzision in der Serie	22
5. 1. 2.	Ergebnisse zur Präzision von Tag zu Tag	39
5. 2.	Methodenvergleich	41
5. 2. 1.	Resultate zum Methodenvergleich durch geschultes Laborpersonal	41
5. 2. 2.	Ergebnisse zum Methodenvergleich durch angelegte Patienten	50

6. Diskussion

6. 1.	Vorbemerkungen	51
6. 2.	Interpretation der in den vorgestellten Versuchsreihen erzielten Ergebnisse	53
6. 2. 1.	Interpretation der Ergebnisse der Versuche zur Kurzzeitpräzision	53
6. 2. 2.	Interpretation der Ergebnisse der Versuche zur Langzeitpräzision	54
6. 2. 3.	Interpretation der Ergebnisse des Methodenvergleichs...	55
6. 2. 3. 1.	Interpretation der Ergebnisse, die das Laborpersonal erzielte	57
6. 2. 3. 2.	Interpretation der Ergebnisse, die geschulte Patienten erzielten	61
6. 3.	Vor- und Nachteile der beiden Reflektionsphotometer - Vergleich zu anderen Blutglucosemeßverfahren -	64

7. Zusammenfassung	74
--------------------------	----

<u>Literaturverzeichnis</u>	76
-----------------------------------	----

VERZEICHNIS DER TABELLEN

	Seite
Tabelle I: Ergebnisse des Reflocheck-Systems I in der Kurzzeitpräzision	23
Tabelle II: Ergebnisse des Reflocheck-Systems II in der Kurzzeitpräzision	24
Tabelle III: Ergebnisse der Kontrollserenbestimmung zu Reflocheck I und II in der Kurzzeitpräzision	25
Tabelle IV: Ergebnisse des Reflolux-Systems I in der Kurzzeitpräzision	26
Tabelle V: Ergebnisse des Reflolux-Systems II in der Kurzzeitpräzision	27
Tabelle VI: Ergebnisse der Kontrollserenbestimmung zu Refolux I und II in der Kurzzeitpräzision	28
Tabelle VII: Ergebnisse des Reflocheck-Systems I in der Langzeitpräzision	29
Tabelle VIII: Ergebnisse des Reflocheck-Systems II in der Langzeitpräzision	30
Tabelle IX: Ergebnisse der Kontrollserenbestimmung zu Reflocheck I und II in der Langzeitpräzision	31

Tabelle X:	Ergebnisse des Reflolux-Systems I in der Langzeitpräzision	32
Tabelle XI:	Ergebnisse des Reflolux-Systems II in der Langzeitpräzision	33
Tabelle XII:	Ergebnisse der Kontrollserenbestimmung zu Reflolux I und II in der Langzeitpräzision	34
Tabelle XIII:	Ergebnisse zum Methodenvergleich durch Laborpersonal	35
Tabelle XIV:	Ergebnisse zum Methodenvergleich durch Patienten	36

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

	Seite
Abbildung 1: Das Reflocheck-System	11
Abbildung 2: Schaltskizze zum Reflocheck-System.....	12
Abbildung 3: Das Reflolux-System.....	14
Abbildung 4: Streudiagramm, in dem im Rahmen des Methoden- vergleichs durch Laborpersonal die Daten von Reflocheck I gegen die Labormethode aufgetragen sind	42
Abbildung 5: Streudiagramm, in dem im Rahmen des Methoden- vergleichs durch Laborpersonal die Daten von Reflolux I gegen die Labormethode aufgetragen sind	43
Abbildung 6: Streudiagramm, in dem im Rahmen des Methoden- vergleichs durch Laborpersonal die Daten von Reflocheck II gegen die Labormethode aufgetragen sind	44
Abbildung 7: Streudiagramm, in dem im Rahmen des Methoden- vergleichs durch Laborpersonal die Daten von Reflolux II gegen die Labormethode aufgetragen sind	45
Abbildung 8: Streudiagramm, in dem die Daten von Reflocheck I gegen die Werte von Reflolux I aufgetragen sind ...	46

- Abbildung 9: Streudiagramm, in dem die Daten von Reflocheck II gegen die Werte von Reflolux II aufgetragen sind. . . 47
- Abbildung 10: Streudiagramm, in dem im Rahmen des Methodenvergleichs durch Patienten die Werte von Reflocheck I gegen die Labormethode aufgetragen sind 48
- Abbildung 11: Streudiagramm, in dem im Rahmen des Methodenvergleichs durch Patienten die Daten von Reflolux I gegen die Labormethode aufgetragen sind 49

1. Einleitung und Zielsetzung

In der Bundesrepublik Deutschland leiden ca. 3-4 % der Bevölkerung an diabetischen Stoffwechselstörungen, wobei die Zahl der noch nicht erkannten Fälle etwa die Hälfte ausmachen dürfte (22). Diabetes mellitus ist damit eine der häufigsten "Volkskrankheiten" (58).

Seit Einführung des Insulins (1923 durch Houssay und Bascotte) in die Therapie dieser weit verbreiteten Stoffwechselkrankheit (57) stellen weniger die akuten Hypo- und Hyperglykämien große Probleme dar (abgesehen von extremen Stoffwechselentgleisungen), vielmehr liegt das Hauptaugenmerk heute auf der Verhinderung oder wenigstens auf der Hinauszögerung des diabetischen Spätsyndroms (2,8,19,30,39,53,57,69,78,81). Ganz im Vordergrund dieser Spätkomplikationen stehen die diabetischen Mikro- und Makroangiopathien (6,50). Die Gefäßerkrankungen sind mit über 75 % die häufigste Todesursache für zuckerkrankte Patienten, hier wiederum liegt die koronare Herzkrankheit an erster Stelle der Mortalitätsrate (51,57,78).

Aus empirischen Untersuchungen ist deutlich geworden, daß es nur eine Chance gibt, der Entwicklung dieser Spätschäden vorzubeugen: die Ermöglichung einer guten, an der Normoglykämie sich orientierenden Stoffwechsellage des Diabetikers (2,8,27,45,49,51,53,56,64). Da sich bereits mäßig erhöhte Blutzuckerwerte morphologisch auswirken (53) und damit längerfristig zu dem gefürchteten Spätsyndrom führen können, soll der physiologische Blutzuckergehalt möglichst zu jeder Periode des Tages angestrebt werden (57). Zu diesem Zweck sind, zumindest bei einem Teil der Typ-I-Diabetiker, regelmäßige Blutzuckerbestimmungen unter Alltagsbedingungen erforderlich (64,70). Manche Autoren fordern hierfür Blutglucosetages-, gelegentlich auch Nachtprofile (48,57,64), durch die ein Abbild der aktuellen Stoffwechselsituation garantiert wird. Bei der Erstellung solch eines Profils ist der Arzt - nicht nur aus organisatorischen Gründen - auf die aktive Mitarbeit des Patienten an der Blutzuckerbestimmung angewiesen.

Erst aufgrund der sich aus einer regelmäßigen Selbstkontrolle ergebenden Informationen ist es möglich, eine optimale Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage anzustreben.

Prinzipiell stehen zur Blutglucoseselbstkontrolle drei Möglichkeiten (39,64) zur Verfügung: a) Probennahme durch den Diabetiker, Messung im Arztlaboratorium,

b) Probennahme und visuelle Auswertung von Blutzuckerteststreifen durch den Patienten,

c) Probennahme und reflektometrische Auswertung von Blutzuckerteststreifen durch den Patienten.

Im Rahmen der reflektionsphotometrischen Auswertung der Daten wurden seit Beginn der 70er Jahre entsprechende Geräte zur quantitativen Blutzuckerkontrolle eingesetzt (21). Die unvollkommene technische Entwicklung, die Stromnetzabhängigkeit und die räumlichen Ausmaße der Apparate, die relativ komplizierte Bedienung und die auf den ersten Blick hohen Anschaffungskosten führten bald zu erheblicher Kritik an diesen ersten Reflektionsphotometern (81). Daraufhin und unter dem Aspekt der zunehmenden Notwendigkeit wurde in letzter Zeit eine neue Generation dieser elektronischen Geräte entwickelt.

In der folgenden Arbeit werden zwei Reflektionsphotometer dieser neuen Generation unter verschiedenen Gesichtspunkten wie Präzision und Richtigkeit der Messungen, Praktikabilität unter Alltagsbedingungen etc. vom Laborpersonal und von Patienten auf ihre Tauglichkeit zur Blutzuckerselbstkontrolle untersucht. Nach der Vorstellung der Systeme, der Beschreibung des Versuchsaufbaus und der Besprechung der Resultate - dies geschieht immer im Vergleich zum Referenzverfahren - folgt im Teil "Diskussion" eine Interpretation der Testergebnisse. Schließlich wird der Frage, wie sich diese Vertreter der trockenchemischen Verfahrenstechnik gegenüber anderen Methoden der Blutglucoseselbstkontrolle behaupten, nachgegangen.

2. Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
dl	Deziliter
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
GLUC-DH	Glucose-Dehydrogenase
GOD	Glucoseoxidase
Hk	Hexokinase
H ₂ O	Wasser
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
l	Liter
O ₂	Sauerstoff
mg	Milligramm
mmol	Millimol
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NADH ₂	reduzierte Form von Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NADP	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NADPG ₂	reduzierte Form von Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
nm	Nanometer
POD	Peroxidase
V	Volt

3. Geräte und Materialien

3. 1. Vorstellung der Gerätesysteme

Zwei verschiedene Gerätetypen (2 Reflocheck- und 5 Reflolux-Systeme von der Firma Boehringer-Mannheim freundlicherweise zur Verfügung gestellt) werden getestet. Beide Systeme gehören der neuen Generation der Reflektionsphotometer an. Sie unterscheiden sich in puncto Bedienungskomfort und Handhabungsfreundlichkeit von früher entwickelten, kritisierten Modellen (81).

Reflocheck- und Reflolux-Geräte sind batteriebetrieben, d. h. stromnetz-unabhängig und dadurch im Urlaub oder z. B. am Arbeitsplatz verfügbar (48). Ein Absinken der Batteriespannung wird angezeigt. Die bei älteren Apparaten als lästig empfundene langwierige Eichung vor Bestimmung des Blutglucosewertes entfällt. Optische, bzw. akustische Signale erleichtern die Einhaltung der Zeittakte. Handhabungsfehler werden angezeigt. Der Wartungsaufwand für die Geräte ist gering und wenig zeitaufwendig. Durch die Digitalanzeige wird die objektive Ablesung der Werte zwei Minuten nach Beginn des Meßvorgangs garantiert (64). Das trockenchemische Verfahren, das hier angewendet wird, gewährleistet zusätzlich zu den oben beschriebenen Verbesserungen gegenüber den älteren Reflektionsphotometer-Modellen Handlichkeit und Stabilität bei der quantitativen Blutglucosebestimmung (48,73).

3. 1. 1. Das Reflocheck-System

Das Reflocheck-System (25,32,37,42,43) besteht aus dem Meßgerät Reflocheck, den Teststreifen Reflocheck-Glucose und der Kontrollösung Controltest-Glucose (Abb. 1, S. 11).

Abb. 1

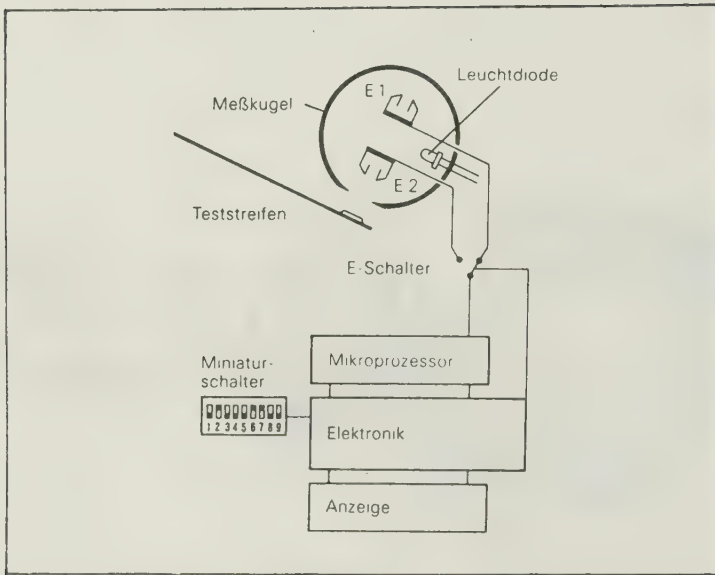


Das Reflocheck-System (Größe 160 x 110 x 53 mm, Gewicht 360 g). Eine ausführliche Bedienungsanleitung liegt jedem Reflocheck-System bei (11).

3. 1. 1. 1. Reflocheck-Gerät

Reflocheck ist ein Meßgerät zur quantitativen reflektometrischen Auswertung von Reflocheck-Glucose im Bereich von 20-450 mg/dl Blutglucose (48). Es kann über Netzanschluß (220 V) oder mit Batterien (9 V) betrieben werden.

Abb. 2



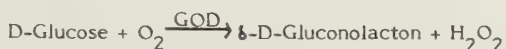
Die Schaltskizze zum Reflocheck-Apparat

Eine Leuchtdiode sendet Licht der Wellenlänge 642 ± 2 nm aus. Der Empfänger E_1 mißt die Lichtintensität in der Kugel als Referenzwert, Empfänger E_2 die Intensität des vom Testfeld Reflocheck-Glucose reflektierten Lichtes. Reflocheck berechnet aus dem Verhältnis beider Intensitäten den Reflexionswert.

Der Mikroprozessor hat bereits die Reflexions/Konzentrationskennlinie vom Strichcode des Teststreifens abgelesen. Auf diese Kennlinie wird nun der Reflexionswert umgerechnet. Der sich daraus ergebende Wert erscheint schließlich in mg/dl oder in mmol/l auf der Digitalanzeige.

3. 1. 1. 2. Reflocheck-Glucose

Das Testprinzip von Reflocheck-Glucose, das spezifisch für D-Glucose ist, beruht auf der Glucoseoxidase-Peroxidase-Reaktion.



Das dabei entstehende Wasserstoffperoxid oxidiert unter Katalyse von Peroxidase (POD) die Indikatoren, wobei Farbstoffe entstehen.



Sämtliche Reagenzien sind in den Kunststoffilm des farblich homogenen Testbezirktes eingebettet. Die Menge der in den Film eindiffundierenden Glucose ist unabhängig von der Größe des Bluttröpfens, sie wird allein durch ihre Konzentration im Bluttröpfen bestimmt.

Auf der Rückseite des Teststreifens befindet sich ein Strichcode. Dieser stellt den chargenspezifischen Zusammenhang zwischen der Farbe des Testfeldes und der zugehörigen Blutglucosekonzentration her. Dadurch entfällt der Skalenwechsel bei Anbruch einer neuen Packung.

3. 1. 1. 3. Controltest-Glucose

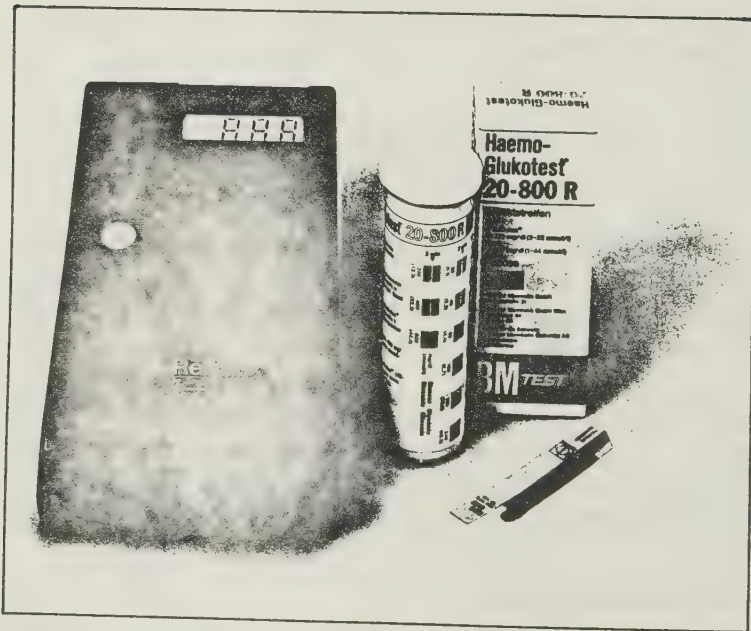
Mit der Controltest-Glucose-Lösung wird die Funktion des Reflocheck-Gerätes und der Teststreifen überprüft. Die Kontrolle erfolgt wie die Blutzuckerbestimmung mit Controltest-Glucose als Probenmaterial.

Liegen die Werte innerhalb eines Vertrauensbereiches von $\pm 10 \%$ um den Sollwert (165 mg/dl), so arbeitet das System laut Bedienungsanleitung zuverlässig (11).

3. 1. 2. Das Reflolux-System

Das Reflolux-System setzt sich aus dem Meßgerät Reflolux, den Teststreifen Haemo-Glukotest 20-800 R, den Codestreifen und der Controltest-Glucose zusammen (31,45).

Abb. 3



Das Reflolux-System (Größe 180 x 98 x 35 mm, Gewicht 270 g). Eingehende Instruktionen zur Handhabung enthält jedes Reflolux-System (11).

3. 1. 2. 1. Reflolux-Gerät

Mit diesem Reflektionsphotometer wird Haemo-Glucotest 20-800 R in einem Blutglucosespektrum von 40-400 mg/dl quantitativ ausgewertet (48). Der Apparat ist batteriebetrieben (6 V).

Die Schaltskizze des Reflolux-Gerätes entspricht der des Reflocheck-Apparates (siehe 3. 1. 1. 1., S. 12), mit einer Ausnahme: im Detektorsystem ist statt der Ulbrichtkugel hier eine Leuchtdiode eingebaut. Diese Gleichrichterröhre strahlt Licht (Wellenlänge 660 ± 3 nm) aus. Die Empfängerdiode mißt das vom Testfeld diffus reflektierte Licht. Im Mikroprozessor erfolgt die Umrechnung des gemessenen Reflexionswertes auf den Blutzuckerwert anhand der chargenspezifischen Reflexions/Konzentrationskennlinie. Die Kennlinie ist auf einem Strichcode-Streifen verschlüsselt (siehe 3. 1. 2. 3., S. 15). Der entsprechende Blutglucosewert wird von der Digitalanzeige abgelesen.

3. 1. 2. 2. Haemo-Glucotest 20-800 R

Das Testprinzip des Haemo-Glucotest 20-800 R (Chargen-Nr. 209 578) läuft in den gleichen chemischen Reaktionsschritten ab wie beim Reflocheck-Glucose (siehe 3. 1. 1. 2., S. 13).

Im Unterschied zur Reflocheck-Glucose ist das Testfeld des Haemo-Glucotest 20-800 R zweigeteilt. Der blaue Anteil des Testgebietes mißt im niedrigen Blutglucosekonzentrationsbereich (20-40 mg/dl). Das Ergebnis der blauen Hälfte ist nur visuell ablesbar, mit dem Reflolux-Apparat wird der grüne Anteil (40-400 mg/dl) reflektionsphotometrisch ausgewertet.

3. 1. 2. 3. Code-Streifen

Da bei der Beschichtung des Testbezirkes auf den Teststreifen etliche nicht standardisierte Materialien (zum Teil biologischen Ursprungs) verwendet werden, läßt es sich nicht vermeiden, daß sich bei Teststreifen unterschiedlicher Chargen Abweichungen (im Prozentbereich) in den Reflexionswerten

ergeben. Der Strichcode auf den Code-Streifen (bzw. bei Reflocheck der Strichcode auf jedem Reflocheck-Glucose, siehe 3. 1. 1. 2., S. 13) wird dabei von der Herstellerfirma für jede Produktionscharge speziell ermittelt, um gleichbleibend gute Resultate zu erzielen.

Jeder Packung Haemo-Glucotest 20-800 R liegt ein eigens für diese Charge programmierter Code-Streifen bei. Mit dem Einlegen dieses Streifens ist der Reflolux-Apparat auf die bestimmte Packung Haemo-Glucotest 20-800 R geeicht.

3. 1. 2. 4. Controltest-Glucose

Die Controltest-Glucose erfüllt beim Reflolux-System die gleiche Aufgabe (Sollwert 155 mg/dl, Vertrauensbereich $\pm 10\%$ um den Sollwert) wie beim Reflocheck-System (siehe 3. 1. 1. 3., S. 13).

3. 2. Hilfsmittel

Hier wird auf zwei Aspekte, die im Zusammenhang mit der Blutzucker-selbstkontrolle stehen, näher eingegangen.

Um Kapillarblut aus der Fingerbeere, bzw. aus dem Ohrläppchen zu erhalten, stehen zwei Möglichkeiten zur Auswahl: die herkömmliche, meist im klinischen Betrieb verwendete Impflanzette und das halbautomatisierte Gerät mit auswechselbaren Blutlanzetten (z. B. Autoclix von Boehringer-Mannheim, Autolet von Ames, (48)). Will der Diabetiker Blutzuckerkontrollen durchführen, so steht er zunächst vor dem häufig verkannten - weil unterbewertetem Problem der Blutentnahme (76). Da es dem Patienten verständlicherweise häufig zu viel Überwindung kostet, sich die Impflanzette "ins eigene Fleisch zu rammen", erfreuen sich die halbautomatisierten Apparate immer größerer Beliebtheit. - Die Benutzung von sterilem Einwegmaterial bei der Blutgewinnung ist selbstverständlich (48).

Sehr wichtig - darauf wird in der Gebrauchsanweisung beider Gerätetypen auch hingewiesen - ist die Verwendung geeigneter Materialien zum Abwischen des Bluttröpfens vom Teststreifen. Hierzu eignet sich besonders feinere Watte. Jede gröbere Substanz - etwa Pur-Zellin-Tupfer - können das Testfeld so verändern (ungenügendes Ansaugen des Blutes, dadurch verlängerte Reaktionsdauer; Verletzen der Testzone, deshalb veränderte Reflexionswerte), daß der sich ergebende Blutzuckerwert verfälscht wird.

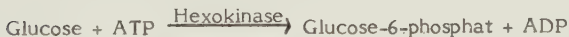
Weitere Einzelheiten zu diesem Themenkreis können dem Aufsatz "Blood glucose self-monitoring by diabetic patients: refinements of procedural technique" von R. K. Bernstein (9) entnommen werden.

3. 3. Referenzmethoden

Im Rahmen dieser Studie werden zwei enzymatische Labormethoden verwendet.

3. 3. 1. Hexokinase/Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Methode

Bei dieser spezifischen Methode (51), die von der Firma Boehringer-Mannheim entwickelt wurde, wird die Hexokinase/Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase im Haemolysat bestimmt. Im einzelnen laufen folgende Reaktionsschritte ab:

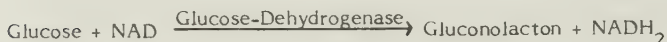


Die Werte werden am Abbott VP Bichromatic Analyser* (1) ermittelt. Qualität wird in regelmäßigen Abständen mit Serodoz - einem Universalkontrollserum, dessen Sollwert 88 mg/dl (Vertrauensbereich: 82,5 mg/dl - 93,3 mg/dl) ist - überprüft.

* Hersteller: Abbott GmbH, Diagnostics Division, D-6070 Langen

3. 3. 2. Glucose-Dehydrogenase-Methode

Dieses spezifische Verfahren der Firma Merck, Darmstadt erfordert Entweißung der Probe vor Beginn der Bearbeitung. Die chemische Umsetzung geht den Weg:



Die Messungen werden mit dem Eppendorf-Digitalphotometer 6115* (22) durchgeführt. Präzision und Richtigkeit der Reaktion werden mit Monitrol I und II (Sollwert für Monitrol I: 88 mg/dl, Vertrauensbereich: 79-96 mg/dl, Sollwert für Monitrol II: 240 mg/dl, Vertrauensbereich: 216-264 mg/dl) kontrolliert.

4. Methodik

Im praktischen Teil dieser Untersuchung wurden unter verschiedenen Versuchsbedingungen insgesamt zwei Reflocheck- und fünf Reflolux-Systeme durchgetestet. Dabei fand ein direkter, aber auch ein mittelbarer Vergleich der Geräte - je nach Aufgabenstellung - statt, wobei jeweils eine Referenzmethode (siehe 3. 3., S. 17) zur Beurteilung der Ergebnisse herangezogen wurde.

4. 1. Versuchsaufbau

Um die beiden Systeme - die Geräte wurden vor Beginn der Experimente durchnummeriert - auf ihre praktische Tauglichkeit hin zu überprüfen, beleuchtete man sie in dieser Studie von mehreren Seiten.

* Hersteller: Eppendorf Gerätebau, Netheler und Hinz GmbH,
Barkhausenweg 1, 2000 Hamburg 63

4. 1. 1. Überprüfung der Präzision

Geschultes Laborpersonal unternahm mit je 2 Reflocheck- und Reflolux-Systemen (Referenzmethode: Hexokinase-Methode) folgende Versuche:

- Präzision in der Serie

Die Präzision einer Serie von 10 aufeinander folgenden Messungen aus der gleichen Blutprobe (venöses EDTA-Blut) wurde mit 2 Reflocheck- und 2 Reflolux-Systemen und der Labormethode (Hexokinase-Methode) im niederen, mittleren und erhöhten Bereich (ca. 60,150 und 250 mg/dl) Blutglucose bestimmt.

Vor und nach jeder 10er-Serie wurden die Systeme mit Controltest-Glucose (Sollwert 165 bzw. 155 mg/dl) doppelbestimmt. Die Referenzmethode wurde mit Serodoz überprüft.

- Präzision von Tag zu Tag

Die Präzision einer Einzelmessung an 10 aufeinander folgenden Labortagen wurde mit den beiden Systemen und der Labormethode (Hexokinase-Methode) im niederen, mittleren und erhöhten Blutglucosebereich (ca. 60,150,250 mg/dl) bestimmt. Als Probenmaterial dienten Patientenserum, die portioniert eingefroren worden waren. Zur täglichen Qualitätskontrolle wurde ebenfalls portioniert eingefroren.

An den 10 aufeinander folgenden Labortagen wurde Präzision und Richtigkeit der Systeme mit Controltest-Glucose bestimmt. Die Labormethode wurde mit Serodoz kontrolliert.

4. 1. 2. Methodenvergleich

- Der Methodenvergleich wurde in zwei Abschnitten durchgeführt. Im ersten Teil bestimmte das Laborpersonal 126 mal Blutglucosewerte parallel mit dem Reflocheck-Gerät Nummer I, dem Reflolux-Apparat Nummer I und der Labormethode (Hexokinase-Methode) - möglichst über den gesamten Glucosebereich. Ebenso wurde mit dem Reflocheck Nummer II, dem Reflolux Nummer II und erneut mit der Labormethode verfahren. Hier ergaben sich 128 Wertetriplets. Das frische Kapillarblut als Probenmaterial wurde jeweils für eine 3-fach-Messung aus der gleichen Einstichstelle gewonnen.

Nach je 20 Bestimmungen wurde die Hexokinase-Methode mit Serodoz und die beiden Reflektometer-Systeme mit Doppelbestimmungen aus der Controltest-Glucose überprüft.

- Im zweiten Teil wurden die Blutglucosebestimmungen an den zu Verfügung stehenden 2 Reflocheck- und 5 Reflolux-Systemen von Patienten unternommen. Zunächst wurden Diabetiker mit der Bedienung der Geräte vertraut gemacht. Bei der Auswahl der Patienten galt als Voraussetzung zur Teilnahme am Test lediglich, daß sie nach einer gewissen Anlernphase in der Lage waren, "ihr" Gerät ohne fremde Hilfe zu bedienen. Bis auf wenige Ausnahmen stellte der Umgang mit den Reflektometer-Systemen für die Patienten kein Problem dar.

Nach der Einweisung bekam jeder Patient "seinen" Apparat und bestimmte damit den Blutglucosewert eigenständig. Parallel dazu wurde das gleichzeitig aus der selben Entnahmestelle kommende Kapillarblut mit Hilfe der Labormethode (Glucose-Dehydrogenase-Methode) ebenfalls auf den Blutzuckergehalt untersucht.

An insgesamt 66 Patienten (43 weiblich, 23 männlich) wurden ca. 900 Parallelmessungen (ca. 200 Bestimmungen pro Reflocheck-System, je Reflolux-System ca. 100 Vergleiche) durchgeführt. Das Durchschnittsalter der Diabetiker lag bei 33 Jahren, wobei die jüngste Patientin 11 Jahre alt war, der älteste über 70 Jahre (4 Patienten waren älter als 60 Jahre)

zählte. Die Diabetesdauer der Patienten lag zwischen einer Woche und 30 Jahren (Median: 9,4 Jahre). Im Mittel war jeder Diabetiker 6,6 % Übergewichtig (nach der Broca-Formel errechnet (51), die Gewichtsgrenzen bewegten sich zwischen dem maximalen Übergewicht von 78 % und einem Untergewicht von 23,1 %). Bei der Frage nach der Glucoseselbstkontrolle - zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes - gaben 12 Patienten an, gewöhnlich Harnzuckertestungen durchzuführen, 10 ermittelten regelmäßig den Blutglucosewert, 19 bedienten sich täglich der Harnzucker- und bei Bedarf auch der Blutglucoseüberprüfung. 25 Patienten führten keine Selbstkontrolle im Rahmen ihrer diabetischen Erkrankung durch.

4. 2. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Um Aussagen über die Kurz- und Langzeitpräzision machen zu können, wurden jeweils - wie allgemein üblich - Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s) und Variationskoeffizienten (V_K) aus den Daten der untersuchten Geräte und der Labormethoden, sowie Werte aus dem regelmäßigen Gebrauch der einzelnen Kontrollseren ermittelt (12,13,15,62). - Dabei schließt man aus den Mittelwerten, bzw. den Mittelwertabweichungen (der Reflektionsphotometerdaten im Vergleich zu dem Referenzverfahren) auf die Richtigkeit der Messung, d. h. auf systematische Fehler. Die Standardabweichungen und die Korrelationskoeffizienten deuten auf die Genauigkeit der Messung hin, somit kann man hier zufällige Fehler und Trends aufdecken (17,36,62).

Für den Teil des Methodenvergleichs gelten obige Ausführungen insoweit, als auch hier $\bar{x}$ und s errechnet wurden. Die Geradengleichung wurde nach dem Verfahren der standardisierten Hauptkomponente ausgewertet (29). Die in diesem Zusammenhang meist zur Anwendung kommende Technik der linearen Regressionsanalyse geht davon aus, daß innerhalb der Referenzmethode keine analytische Streuung existiert, damit quasi optimale Versuchsbedingungen vorliegen, die zu Idealwerten führen. Da diese Voraussetzungen in der Praxis so gut wie nie gegeben sind, ist die lineare Regressionsanalyse - zumindest für den Methodenvergleich - fehl am Platz.

Dagegen berücksichtigt die Methode der standardisierten Hauptkomponente die Abweichungen der Kontrollmethode von den Idealwerten (84), mit anderen Worten, sie gewichtet die Methoden gleich. Da dieses Verfahren außerdem relativ unempfindlich auf die Einengung der Spannweite der Meßwerte reagiert - im Gegensatz zur Regressionsanalyse - ist es für den Methodenvergleich die richtige Technik (29). - Die statistische Bearbeitung der Daten übernahm freundlicherweise die Firma Boehringer-Mannheim.

5. Ergebnisse

5. 1. Kurz- und Langzeitpräzision

Die Tabellen I, II (S. 23-24) und VII, VIII (S. 29-30) zeigen die Mittelwerte $\bar{x}$ (mg/dl), die Standardabweichungen s (mg/dl) und die Variationskoeffizienten V_K (%) für die Reflocheck-Systeme I und II, sowie die jeweils mit der Referenzmethode ermittelten Werte auf. Die Verzeichnisse III (S. 25), IX (S. 31) geben die mit den Kontrollserien ermittelten Daten an (Sollwerte, Mittelwerte $\bar{x}$, Standardabweichungen s , Variationskoeffizienten V_K , Anzahl der Kontrollmessungen n) (36). Für die zwei durchgetesteten Reflolux-Systeme sind die entsprechenden Angaben aus den Tabellen IV bis VI (S. 26-28) und X bis XII (S. 32-34) ersichtlich.

5. 1. 1. Resultate zur Präzision in der Serie

Zunächst zu den beiden untersuchten Reflocheck-Systemen (siehe Tabellen I-III, S. 23-25): Die Präzision in der Serie für Reflocheck I beträgt im niederen Blutglucosebereich 4,3 %, für Reflocheck II 10,5 % bei einer Standardabweichung von 2,7 mg/dl für Reflocheck I und von 4,9 mg/dl für Nummer II; dies bedeutet eine günstige Kurzzeitpräzision in diesem Bereich. Vergleicht man die Mittelwerte der beiden Reflektionsphotometer (62,6 mg/dl für Reflocheck I; 46,6 mg/dl für Reflocheck II) mit den jeweiligen Mittelwerten der Referenzverfahren, so fällt auf, daß Reflocheck I im Durchschnitt um 9,7 mg/dl ($\hat{=}$ 18,3 %) zu hoch mißt, während sich für Reflocheck II in dem niederen Blutglucosegebiet exakt der gleiche Wert (46,6 mg/dl) ergibt, somit das Kriterium Richtigkeit für Reflocheck II wesentlich besser gewährleistet ist als für Reflocheck I.

Tabelle I

Reflocheck I	Probe a		Probe b		Probe c	
	Reflo	Labor	Reflo	Labor	Reflo	Labor
x (mg/dl)	62,6	52,9	138,9	124,2	271,6	260,6
s (mg/dl)	2,7	3,5	6,3	7,2	7,7	18,8
V_K (%)	4,3	6,6	4,5	5,8	2,8	7,3

Kurzzeitpräzision: Die Präzision einer Serie von 10 aufeinander folgenden Messungen aus der gleichen Blutprobe (venöses EDTA-Blut) wurde mit dem Reflocheck-System I im niederen, mittleren und erhöhten Blutglucosebereich bestimmt. Parallel dazu wurde jeweils mit der Referenzmethode (Glucose-Dehydrogenase-Methode) gemessen.

(x = Mittelwert, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient)

Tabelle II

Reflocheck II	Probe a		Probe b		Probe c	
	Reflo	Labor	Reflo	Labor	Reflo	Labor
x (mg/dl)	46,6	46,6	155,2	149,3	318,1	288,4
s (mg/dl)	4,9	5,4	5,1	5,7	6,3	15,4
V_K (%)	10,5	11,5	3,3	3,8	2,0	5,3

Kurzzeitpräzision: Die Präzision einer Serie von 10 aufeinander folgenden Messungen aus der gleichen Blutprobe (venöses EDTA-Blut) wurde mit dem Reflocheck-System II im niederen, mittleren und erhöhten Blutglucosebereich bestimmt. Parallel dazu wurde jeweils mit der Referenzmethode (Glucose-Dehydrogenase-Methode) gemessen.

(x = Mittelwert, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient)

Tabelle III

Kontrollserum	Controltest-Glucose (Reflocheck I u. II)	Labor Serodoz
Sollwert	165	88
x (mg/dl)	154	91
s (mg/dl)	4,2	1,4
V_K (%)	2,7	1,5
n	24	12

Kontrollserenbestimmung im Rahmen der Kurzzeitpräzision für die Reflocheck-Systeme I und II: In bestimmten Abständen wurden die Reflocheck-Systeme I und II sowie die Labormethode mit Controltest-Glucose, bzw. mit Serodoz auf ihre Richtigkeit und Präzision hin überprüft.

(x = Mittelwert, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient, n = Anzahl der Kontrollmessungen)

Tabelle IV

Reflolux I	Probe a		Probe b		Probe c	
	Reflo	Labor	Reflo	Labor	Reflo	Labor
x (mg/dl)	56,1	46,6	166,9	149,3	322,1	288,4
s (mg/dl)	5,9	5,4	3,8	5,7	5,2	15,4
V_K (%)	10,5	11,5	2,3	3,8	1,6	5,3

Kurzzeitpräzision: Die Präzision einer Serie von 10 aufeinander folgenden Messungen aus der gleichen Blutprobe (venöses EDTA-Blut) wurde mit dem Reflolux-System I im niederen, mittleren und erhöhten Blutglucosebereich bestimmt. Parallel dazu wurde jeweils mit der Referenzmethode (Glucose-Dehydrogenase-Methode) gemessen.

(x = Mittelwert, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient)

Tabelle V

Reflolux II	Probe a		Probe b		Probe c	
	Reflo	Labor	Reflo	Labor	Reflo	Labor
x (mg/dl)	56,9	46,6	165,5	149,3	321,9	288,4
s (mg/dl)	4,6	5,4	4,3	5,7	12,6	15,4
V_K (%)	8,1	11,5	2,6	3,8	3,9	5,3

Kurzzeitpräzision: Die Präzision einer Serie von 10 aufeinander folgenden Messungen aus der gleichen Blutprobe (venöses EDTA-Blut) wurde mit dem Reflolux-System II im niederen, mittleren und erhöhten Blutglucosebereich bestimmt. Parallel dazu wurde jeweils mit der Referenzmethode (Glucose-Dehydrogenase-Methode) gemessen.

(x = Mittelwert, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient)

Tabelle VI

Kontrollserum	Controltest-Glucose (Reflolux I u. II)	Labor Serodoz
Sollwert	155	88
x (mg/dl)	165	89,9
s (mg/dl)	2,6	2,0
V_K (%)	1,2	2,2
n	24	12

Kontrollserenbestimmung im Rahmen der Kurzzeitpräzision für die Reflolux-Systeme I und II: In bestimmten Abständen wurden die Reflolux-Systeme I und II sowie die Labormethode mit Controltest-Glucose, bzw. mit Serodoz auf ihre Richtigkeit und Präzision hin überprüft.

(x = Mittelwert, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient, n = Anzahl der Kontrollmessungen)

Tabelle VII

Reflocheck I	Probe a		Probe b		Probe c	
	Reflo	Labor	Reflo	Labor	Reflo	Labor
x (mg/dl)	82,7	86,6	156,1	161,2	357,1	363,0
s (mg/dl)	3,9	4,2	5,3	7,5	13,8	15,2
V_K (%)	4,7	4,9	3,4	4,7	3,9	4,2

Langzeitpräzision: Die Präzision einer Einzelmessung an 10 aufeinander folgenden Labortagen wurde mit dem Reflocheck-System I im niederen, mittleren und erhöhten Bluglucosebereich bestimmt. Als Probenmaterial dienten portioniert eingefrorene Patientenserum. Parallel dazu wurde jeweils mit dem Referenzverfahren (Glucose-Dehydrogenase-Methode) gemessen.

(x = Mittelwert, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient)

Tabelle VIII

Reflocheck II	Probe a		Probe b		Probe c	
	Reflo	Labor	Reflo	Labor	Reflo	Labor
x (mg/dl)	59,6	49,0	193,2	207,0	380,5	374,9
s (mg/dl)	7,5	11,3	4,0	19,5	15,4	30,5
V_K (%)	12,6	23,1	2,1	9,4	4,1	8,1

Langzeitpräzision: Die Präzision einer Einzelmessung an 10 aufeinander folgenden Labortagen wurde mit dem Reflocheck-System II im niederen, mittleren und erhöhten Blutglucosebereich bestimmt. Als Probenmaterial dienten portioniert eingefrorene Patientenserum. Parallel dazu wurde jeweils mit dem Referenzverfahren (Glucose-Dehydrogenase-Methode) gemessen.

(x = Mittelwert, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient)

Tabelle IX

Kontrollserum	Controltest-Glucose (Reflocheck I u. II)	Labor Serodoz
Sollwert	165	88
x (mg/dl)	157,8	92,8
s (mg/dl)	7,0	3,6
V_K (%)	4,5	3,8
n	20	18

Kontrollserenbestimmung im Rahmen der Langzeitpräzision für die Reflocheck-Systeme I und II: In bestimmten Abständen wurden die Reflocheck-Systeme I und II sowie die Labormethode mit Controltest-Glucose, bzw. mit Serodoz auf ihre Richtigkeit und Präzision hin überprüft.

(x = Mittelwert, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient, n = Anzahl der Kontrollmessungen)

Tabelle X

Reflolux I	Probe a		Probe b		Probe c	
	Reflo	Labor	Reflo	Labor	Reflo	Labor
x (mg/dl)	57,3	49,0	205,5	207,0	362,4	374,9
s (mg/dl)	3,5	11,3	8,1	19,5	11,8	30,5
V_K (%)	6,1	23,1	3,9	9,4	3,2	8,1

Langzeitpräzision: Die Präzision einer Einzelmessung an 10 aufeinander folgenden Labortagen wurde mit dem Reflolux-System I im niederen, mittleren und erhöhten Blutglucosebereich bestimmt. Als Probenmaterial dienten portioniert eingefrorene Patientenserum. Parallel dazu wurde jeweils mit dem Referenzverfahren (Glucose-Dehydrogenase-Methode) gemessen.

(x = Mittelwert, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient)

Tabelle XI

Reflolux II	Probe a		Probe b		Probe c	
	Reflo	Labor	Reflo	Labor	Reflo	Labor
x (mg/dl)	55,9	49,0	202,2	207,0	352,2	374,9
s (mg/dl)	3,7	11,3	6,4	19,5	14,0	30,5
V_K (%)	6,7	23,1	3,2	9,4	4,0	8,1

Langzeitpräzision: Die Präzision einer Einzelmessung an 10 aufeinander folgenden Labortagen wurde mit dem Reflolux-System II im niederen, mittleren und erhöhten Bluglucosebereich bestimmt. Als Probenmaterial dienten portioniert eingefrorene Patientenserum. Parallel dazu wurde jeweils mit dem Referenzverfahren (Glucose-Dehydrogenase-Methode) gemessen.

(x = Mittelwert, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient)

Tabelle XII

Kontrollserum	Controltest-Glucose (Reflolux I u. II)	Labor Serodoz
Sollwert	155	88
x (mg/dl)	167,2	93,0
s (mg/dl)	2,3	2,6
V_K (%)	1,4	2,8
n	20	16

Kontrollserenbestimmung im Rahmen der Langzeitpräzision für die Reflolux-Systeme I und II: In bestimmten Abständen wurden die Reflolux-Systeme I und II sowie die Labormethode mit Controltest-Glucose, bzw. mit Serodoz auf ihre Richtigkeit und Präzision hin überprüft.

(x = Mittelwert, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient, n = Anzahl der Kontrollmessungen)

Tabelle XIII

Gerät, Nr.	Werte n	x	sx	y	sy	r	Stand. Hauptkomp. a b	
Reflocheck I	126	175,8	82,0	193,8	85,6	0,968	1,044	10,4
Reflolux I	126	175,8	82,0	193,5	86,0	0,956	1,049	9,1
Reflocheck II	128	167,8	83,9	176,9	93,8	0,981	1,119	-10,8
Reflolux II	128	167,8	83,9	180,0	84,8	0,979	1,011	10,4

Resultate des Methodenvergleichs, der von geschultem Laborpersonal an 2 Reflocheck- und 2 Reflolux-Systemen vorgenommen wurde; parallel dazu entsprechende Auswertungen der Blutglucose im Labor (Hexokinase-Methode).

(n = Anzahl der Parallelmessungen, x = Mittelwert der Referenzmethode, sx = entsprechende Standardabweichung, y = Mittelwert der Reflektionsphotometertestung, sy = dazugehörige Standardabweichung, r = Korrelationskoeffizient, a = Steigungsmaß und b = Achsenabschnitt der ermittelten Ausgleichsgeraden $y = ax + b$).

Tabelle XIV

Gerät, Nr.	Werte n	Pat. m	x	sx	y	sy	r	Stand. Hauptkomp. a b
Reflocheck I	200	15	225,1	76,3	215,1	81,7	0,944	1,07 -26,3
Reflocheck II	206	15	228,0	68,7	225,9	79,1	0,954	1,15 -36,5
Reflolux I	112	9	226,2	77,6	229,4	79,2	0,956	1,02 -1,4
Reflolux II	163	15	195,8	70,5	191,4	70,8	0,962	1,005 -5,3
Reflolux III	100	7	224,0	70,9	223,5	72,2	0,966	1,02 -4,6
Reflolux IV	103	6	231,0	83,3	238,8	85,4	0,966	1,03 +2,0
Reflolux V	114	12	222,3	68,2	223,6	71,9	0,965	1,05 -10,9

Ergebnisse des Methodenvergleichs, der von Patienten an 2 Reflocheck- und 5 Reflolux-Systemen durchgeführt wurde; dazu Parallelmessungen der Blutglucose im Labor mit der Glucose-Dehydrogenase-Methode.

(n = Menge der durchgeführten Parallelmessungen, m = Zahl der Patienten, die das jeweilige Geräte bedienten, x = Mittelwert der Referenzmethode, sx = Standardabweichung des Laborverfahrens, y = Mittelwert, der sich aus den Daten des untersuchten Gerätesystems ergibt, sy die dazugehörige Standardabweichung, r = Korrelationskoeffizient, a = Steigungsmaß und b = Achsenabschnitt der ermittelten Ausgleichsgeraden $y = ax + b$).

Im mittleren Blutglucosebereich ist die Kurzzeitpräzision für Reflocheck I 4,5 %, für Nummer II 3,3 %, die Standardabweichung ergibt für Reflocheck I 6,3 mg/dl, für das zweite Gerät 5,1 mg/dl. Der Mittelwert von Reflocheck I mit 138,9 mg/dl und - im Vergleich zur Labormethode - mit durchschnittlich um 14,7 mg/dl ($\hat{=}$ 11,8 %) zu hohen Blutglucosewerten stellt sich deutlich ungünstiger dar als Reflocheck II (Mittelwert 155,2 mg/dl, 5,9 mg/dl entsprechend durchschnittlich um 3,9 % zu hoch).

Bei Blutglucosekonzentrationen um 300 mg/dl ergibt sich für Reflocheck I eine Präzision von 2,8 %, für Reflocheck II 2,0 % bei der Standardabweichung für Reflocheck I gleich 7,7 mg/dl, für Reflocheck II gleich 6,3 mg/dl. In diesem Bereich liegt der Mittelwert von Reflocheck I um 11 mg/dl ($\hat{=}$ 4,2 %) über dem der Hexokinase-Methode, während Reflocheck II etwas schlechter abschneidet: $\bar{x}$ = 318,1 mg/dl bei durchschnittlich um 29,7 mg/dl ($\hat{=}$ 10,3 %) zu hohen Daten. Reflocheck I ist hier ein wesentlich höherer Garant für die Richtigkeit als Nummer II.

Betrachtet man die einzelnen Standardabweichungen (2,7-7,7 mg/dl) und Variationskoeffizienten (2,0-10,5 mg/dl) beider Geräte (sie liegen in allen Bereichen unter denen der Labormethode, damit besser), so kann man davon ausgehen, daß eine gute Reproduzierbarkeit aller der über das getestete Spektrum hin untersuchten Werte gesichert ist.

Aus Tabelle III (S. 25) ist ersichtlich, daß beide Seren - sowohl Controltest-Glucose für die Reflocheck-Systeme als auch Serodoz für die Labormethode bei den regelmäßigen Kontrollen im Vertrauensbereich liegen und die weiteren errechneten statistischen Größen günstig ausfallen. Somit sind auch von dieser Seite die Anforderungen (z. B. Kontrollbestimmungen müssen im Vertrauensbereich, d. h. ± 10 % um den Sollwert bleiben) erfüllt.

Die beiden untersuchten Reflolux-Systeme (Tabellen IV bis VI, S. 26-28) zeigen folgende Daten: Reflolux Nummer I ergibt im niederen Bereich eine Genauigkeit von 10,5 % (Reflolux II 8,1 %), eine Standardabweichung von 5,9 mg/dl (gegenüber 4,6 mg/dl für Reflolux II) und einen Mittelwert von 56,1 mg/dl (Reflolux II 56,9 mg/dl), der gegenüber dem x der Labormethode um absolut 9,5 mg/dl entsprechend 20,4 % (10,3 mg/dl gleich 22,1 % für Nummer II) zu hoch ausfällt.

Im Areal um ca. 150 mg/dl Blutglucose beträgt V_K 2,3 % (Reflolux II 2,6 %), die Standardabweichung 3,8 mg/dl (Reflolux II 4,3 mg/dl), der Mittelwert liegt mit 166,9 mg/dl (Reflolux II 165,5 mg/dl) wiederum etwas höher - um 11,8 % (Reflolux II 10,8 %) - als der des Referenzverfahrens (149,3 mg/dl).

Bei Blutglucosekonzentrationen um 300 mg/dl ist der Variationskoeffizient für Reflolux I 1,6 % (Reflolux II 3,9 %), die Standardabweichung 5,2 mg/dl (12,6 mg/dl für Nummer II), der Mittelwert ist 322,1 mg/dl (Reflolux II: 321,9 mg/dl); der Mittelwert der Hexokinase-Methode beläuft sich auf 288,4 mg/dl; damit mißt Reflolux I um durchschnittlich 11,7 % (Reflolux II: 11,6 %) zu hoch.

Stets sind die Standardabweichungen (3,8-12,6 mg/dl) und die Variationskoeffizienten (1,6-10,5 %) der zwei Reflolux-Systeme im jeweils gemessenen Bereich unterhalb der der Referenzmethode (s: 5,4-15,4 mg/dl, V_K : 3,8-11,5 %); sie sorgen somit für eine bessere Reproduzierbarkeit der gemessenen Daten als die der Laboruntersuchung.

Tabelle VI (S. 28) verdeutlicht eine hohe Präzision (Controltest-Glucose: V_K = 1,2 %, s = 2,6 mg/dl; Serodoz: V_K = 2,2 %, s = 2,0 mg/dl) sowie Mittelwerte, die im Vertrauensbereich (± 10 % um den Sollwert) liegen.

5. 1. 2. Ergebnisse zur Präzision von Tag zu Tag

Bei den zwei geprüften Reflocheck-Systemen (Tabellen VII bis IX, S. 29-31) errechnen sich im einzelnen folgende Werte: im unteren Bereich ist für Reflocheck I die Genauigkeit 4,7 %, für Reflocheck II 12,6 %, die Standardabweichung beträgt für Apparat I 3,9 mg/dl, für Nummer II 7,5 mg/dl, der Mittelwert liegt mit 82,7 mg/dl für Nummer I um 4,5 % unter dem Mittelwert der Labormethode (für Reflocheck II: 59,6 mg/dl mit einer positiven Abweichung von 10,6 mg/dl $\hat{=}$ 21,6 % gegenüber dem Referenzverfahren).

Reflocheck Nummer I erreicht im 150 mg/dl-Blutglucoseareal einen V_K von 3,4 % (Reflocheck II: 2,1 %), s liegt bei 5,3 mg/dl, bzw. für Nummer II bei 4,0 mg/dl, x bleibt mit 156,1 mg/dl (bzw. 193,2 mg/dl für Reflocheck II) um 3,2 % (6,7 % für Reflocheck II) unter dem Mittelwert der Hexokinase-Methode.

Im höheren Bezirk ergibt sich für Reflocheck I eine Langzeitpräzision von 3,9 % gegenüber 4,1 % für Nummer II, die Standardabweichung ist für Reflocheck I 13,8 mg/dl, für Reflocheck II 15,4 mg/dl, der Mittelwert beläuft sich für Nummer I auf 357,1 mg/dl, für Nummer II auf 380,5 mg/dl. Die Abweichung des x vom Mittelwert der Laboruntersuchung ist bei beiden Apparaten nahezu gleichmäßig leicht erhöht (1,6 % mg/dl für Reflocheck I, bzw. 1,5 mg/dl für Reflocheck II).

Die Resultate der Langzeitpräzision der Reflocheck-Studie (V_K zwischen 2,1 und 12,6 %, s zwischen 3,9 und 15,4 mg/dl) zeigen fortdauernd günstigere Werte als die der Labormethode an (V_K : 4,2-23,1 %, s : 4,2-30,5 mg/dl). Somit ist eine verhältnismäßig gute Reproduzierbarkeit dieser Reflektionsphotometermethode gegeben.

Die Tabelle IX (S. 31), die die Daten für die durch Kontrollseren (Controltest-Glucose, bzw. Serodoz) ermittelten Werte aufzeigt, ist ein weiteres Argument für die Richtigkeit und die Genauigkeit des untersuchten Verfahrens wie der Referenzmethode.

Die Langzeitpräzisionsergebnisse der zwei Reflolux-Systeme (Tabellen X und XI, S. 32-33) ergeben im Blutglucosebereich um 50 mg/dl einen Variationskoeffizienten von 6,1 % für Reflolux I, für Gerät Nummer II 6,7 %. Die Standardabweichung ist 3,5 mg/dl für Reflolux I, für Reflolux II 3,7 mg/dl. Die Mittelwerte liegen mit 57,3 mg/dl (Reflolux II: 55,9 mg/dl) um 16,9 mg/dl (Reflolux II: 14,1 mg/dl) über dem Mittelwert der Referenzmethode (49,0 mg/dl).

Im mittleren Bezirk ist V_K für Reflolux I 3,9 %, für Reflolux II 3,2 %, s bewegt sich zwischen 8,1 mg/dl für Reflolux I und 6,4 mg/dl für Reflolux II, x liegt für Nummer I mit 205,5 mg/dl um lediglich 0,7 % unter dem x der Labormethode (207 mg/dl), während sich Reflolux II um 2,3 % unter dem Mittelwert der Labormethode bewegt.

Im erhöhten Blutglucosegebiet resultiert für Reflolux I eine Genauigkeit von 3,2 %, für Reflolux II von 4,0 %, die Standardabweichung beträgt 11,8 mg/dl für Apparat I, für Gerät II 14,0 mg/dl, der Mittelwert für Reflolux I ist 362,4 mg/dl (für Reflolux II 352,2 mg/dl), damit um 3,3 % (bzw. 6,0 für Reflolux II) unter dem durchschnittlichen Wert der Hexokinase-Methode (374,9 mg/dl).

Die parallel zu den Bestimmungen der Reflektionsphotometer durchgeführten Messungen der Labormethode ergeben Standardabweichungen und Variationskoeffizienten, die alle unter denen des Referenzverfahrens liegen (V_K der Reflektionsphotometer: 3,2-6,7 %, entsprechende Standardabweichungen: 3,5-14 mg/dl, V_K der Labormethode: 8,1-23,1 %, s : 11,3-30,5 mg/dl). Folglich kann bei dem Kriterium Genauigkeit für die beiden Reflolux-Systeme ein strengerer Maßstab angelegt werden - damit sind nützliche Ergebnisse zu erzielen - als bei der Referenzmethode.

In Tabellen XII (S. 34) sind die errechneten Zahlen der zwei Kontrollseren aufgelistet. Die Mittelwerte liegen jeweils im Vertrauensbereich, die Werte für die Variationskoeffizienten und Standardabweichungen ergeben eine hohe Genauigkeit der Seren und weisen damit auf einwandfreie Funktion der verwendeten Gerätschaften hin.

5. 2. Methodenvergleich

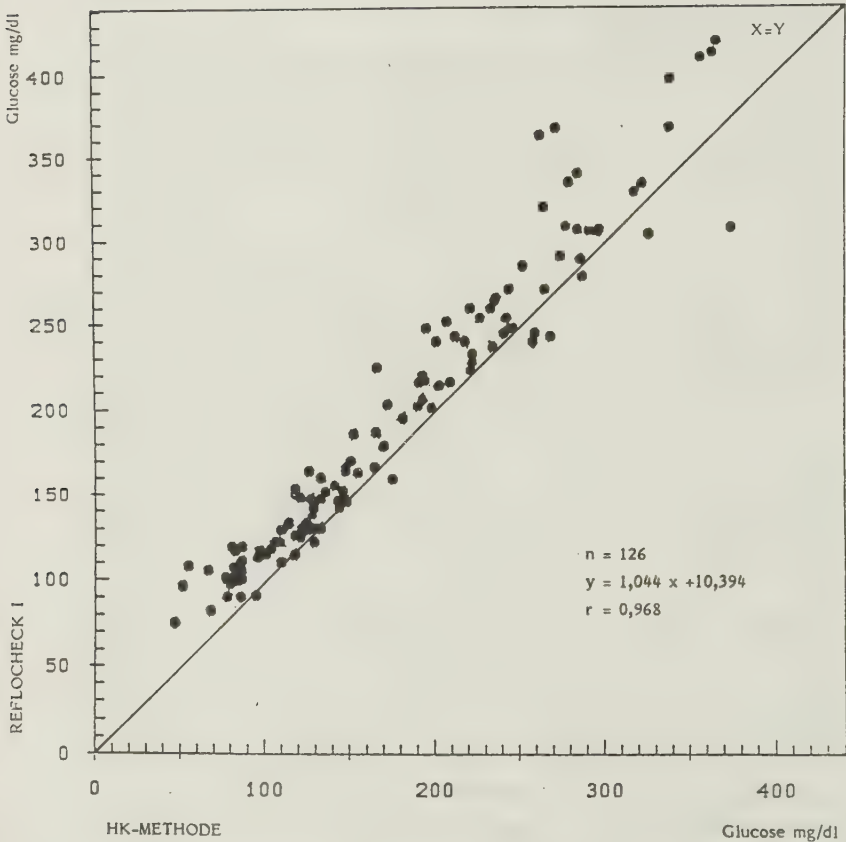
Die Ergebnisse zum Methodenvergleich durch geschultes Laborpersonal sind in Tabelle XIII (S. 35) und in den Abbildungen 4-9 (S. 42-47) dargestellt. Im Verzeichnis Nummer XIII sind die Wertepaare n , die Mittelwerte und Standardabweichungen zunächst der Labormethode ($\bar{x}$, s_x), dann die der getesteten Geräte ($\bar{y}$, s_y), die Korrelationskoeffizienten r und schließlich die Steigungen a mit dazugehörigen Achsenabschnitten b aufgelistet. - Die Punktwolken in den Diagrammen Nummer 4 bis 7 (S. 42-45) ergeben sich aus der Gegenüberstellung der Werte des jeweils verwendeten Gerätes (insgesamt 2 Reflocheck- und 2 Reflolux-Systeme) auf der Ordinaten- und den dazugehörigen Abszissen- und Daten des Referenzverfahrens. In den Schaubildern 8 und 9 (S. 46-47) sind Reflocheck I- und Reflolux I-Gerät, bzw. Reflocheck II- und Reflolux II-Apparat gegeneinander aufgetragen. Zur Orientierung wurde in jede Graphik die Winkelhalbierende ($X=Y$) eingezeichnet. Weiterhin ist jeweils die Anzahl der Vergleichsmessungen n , die Ausgleichsgerade $y = ax + b$ (ermittelt nach der Methode der standardisierten Hauptkomponente) und der Korrelationskoeffizient r aufgeführt.

Die Tabelle XIV (S. 36) sowie die Diagramme 10 und 11 (S. 48-49) (sie entsprechen im Aufbau denen der Tabelle XIII, bzw. denen der Abbildungen 4 bis 9, siehe oben) geben die Resultate des Methodenvergleichs, der durch Patienten erzielt wurde, wieder. Aus organisatorischen Gründen wurde hier auf eine fortlaufende Auswertung der Controltest-Glucose verzichtet. Die nicht aufgeführten Daten der Kontrollserenbestimmung durch das Referenzverfahren (Monitrol I und II) liegen allesamt im jeweiligen Vertrauensbereich (79-96 mg/dl, bzw. 216-264 mg/dl).

5. 2. 1. Resultate zum Methodenvergleich durch geschultes Laborpersonal

Bei dem Vergleich Reflocheck-System I zu Reflolux-System I zur Labormethode (siehe Tabelle XIII, S. 35, Abbildungen 4 und 5, S. 42-43) fällt auf, daß die beiden Reflektionsphotometerverfahren nahezu gleiche Daten für die Mittelwerte $\bar{y}$, für deren Abweichung vom Mittelwert der Hexokinase-Methode (10,2 % für Reflocheck I bzw. 10,1 % für Reflolux I) ergeben;

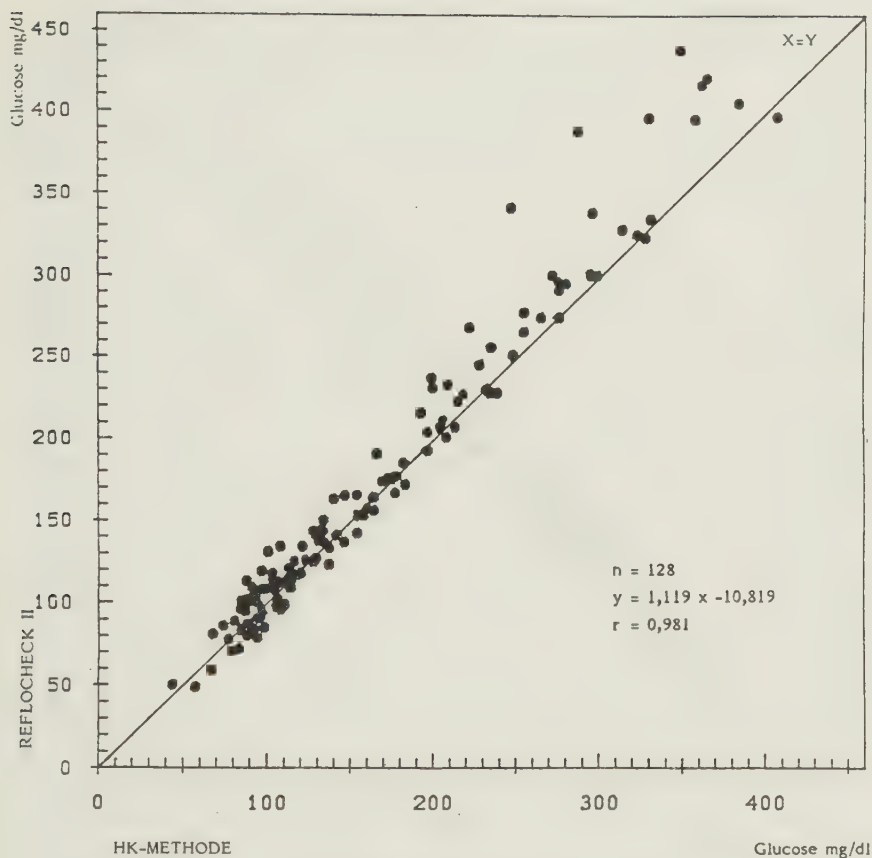
Abbildung 4



Methodenvergleich durch Laborpersonal: In dieser Streufeldzeichnung wurden Resultate der klinischen Erprobung des Reflocheck-Systems I durch geschultes Laborpersonal gegen das Referenzverfahren (Hexokinase-Methode) aufgetragen.

(Ordinate: Auftragung der Reflektionsphotometerwerte, Abszisse: Auftragung der entsprechenden Labordaten, Winkelhalbierende: $X=Y$, n = Anzahl der Parallelmessungen, Ausgleichsgerade: $y = ax + b$, r = Korrelationskoeffizient)

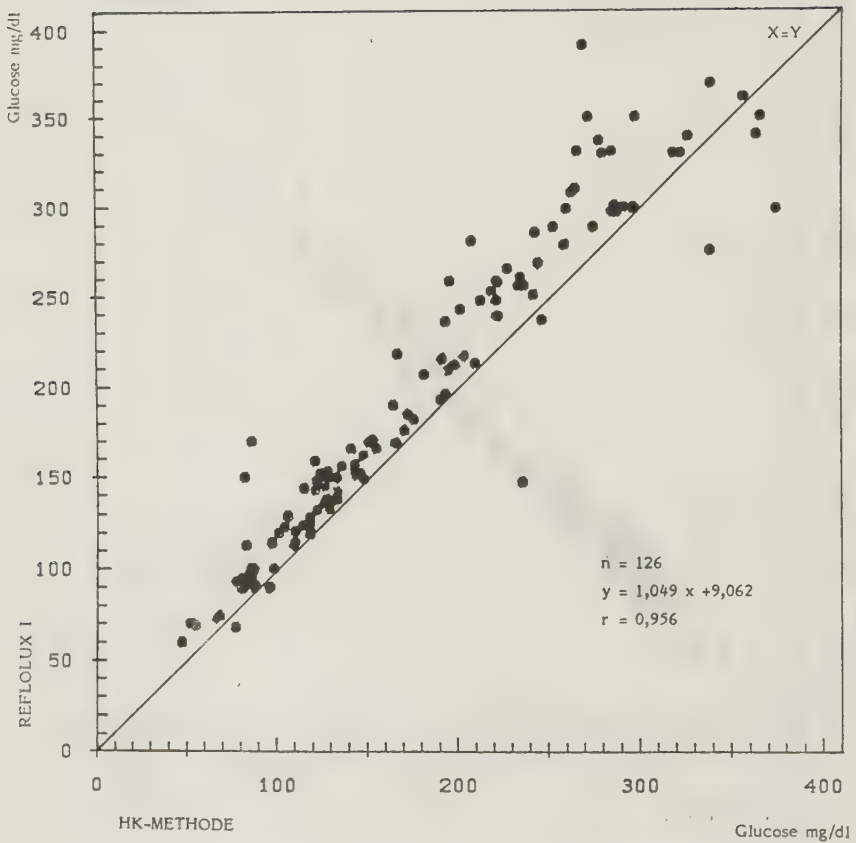
Abbildung 5



Methodenvergleich durch Laborpersonal: In dieser Streufeldzeichnung wurden Resultate der klinischen Erprobung des Reflocheck-Systems II durch geschultes Laborpersonal gegen das Referenzverfahren (Hexokinase-Methode) aufgetragen.

(Ordinate: Auftragung der Reflektionsphotometerwerte, Abszisse: Auftragung der entsprechenden Labordaten, Winkelhalbierende: $X=Y$, n = Anzahl der Parallelmessungen, Ausgleichsgerade: $y = ax + b$, r = Korrelationskoeffizient)

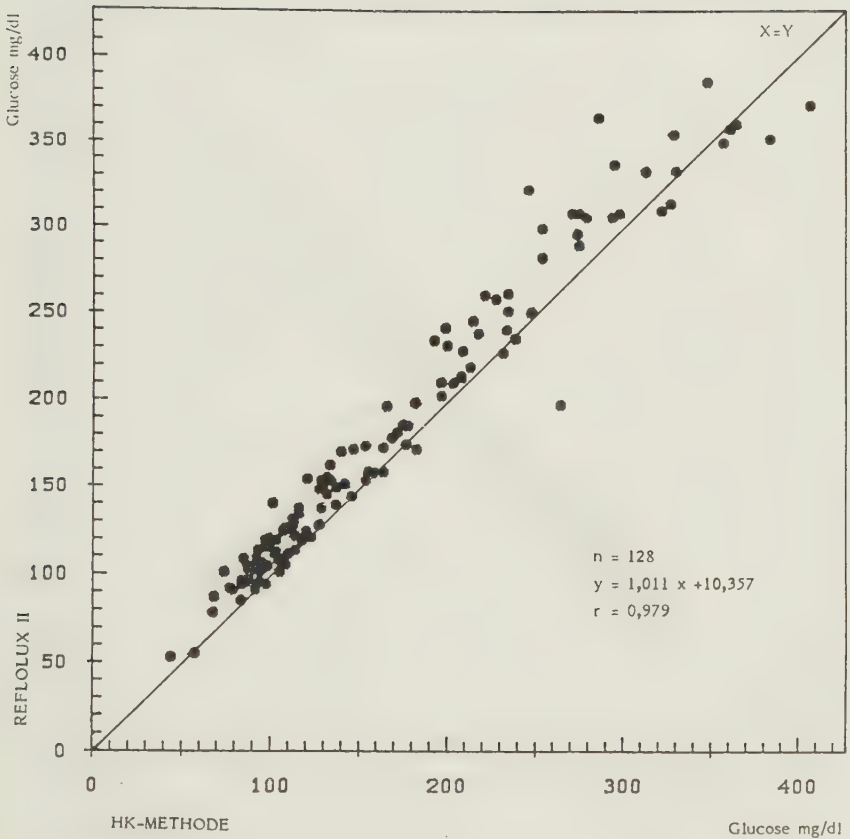
Abbildung 6



Methodenvergleich durch Laborpersonal: In dieser Streufeldzeichnung wurden Resultate der klinischen Erprobung des Reflolux-Systems I durch geschultes Laborpersonal gegen das Referenzverfahren (Hexokinase-Methode) aufgetragen.

(Ordinate: Auftragung der Reflektionsphotometerwerte, Abszisse: Auftragung der entsprechenden Labordaten, Winkelhalbierende: $X=Y$, n = Anzahl der Parallelmessungen, Ausgleichsgerade: $y = ax + b$, r = Korrelationskoeffizient)

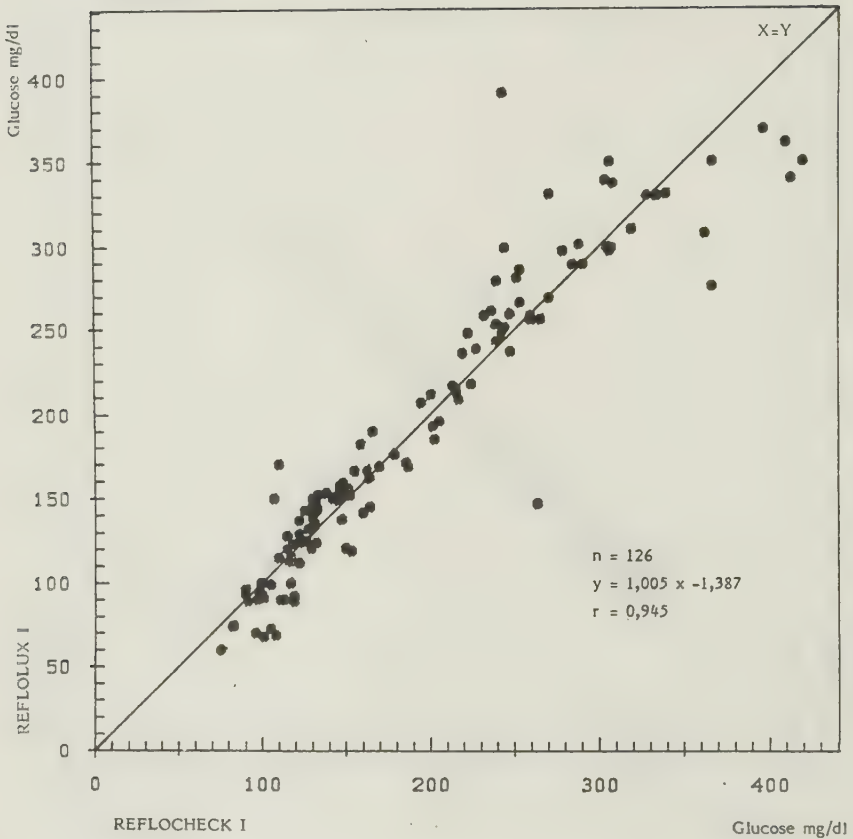
Abbildung 7



Methodenvergleich durch Laborpersonal: In dieser Streufeldzeichnung wurden Resultate der klinischen Erprobung des Reflux-Systems II durch geschultes Laborpersonal gegen das Referenzverfahren (Hexokinase-Methode) aufgetragen.

(Ordinate: Auftragung der Reflektionsphotometerwerte, Abszisse: Auftragung der entsprechenden Labordaten, Winkelhalbierende: $X=Y$, n = Anzahl der Parallelmessungen, Ausgleichsgerade: $y = ax + b$, r = Korrelationskoeffizient)

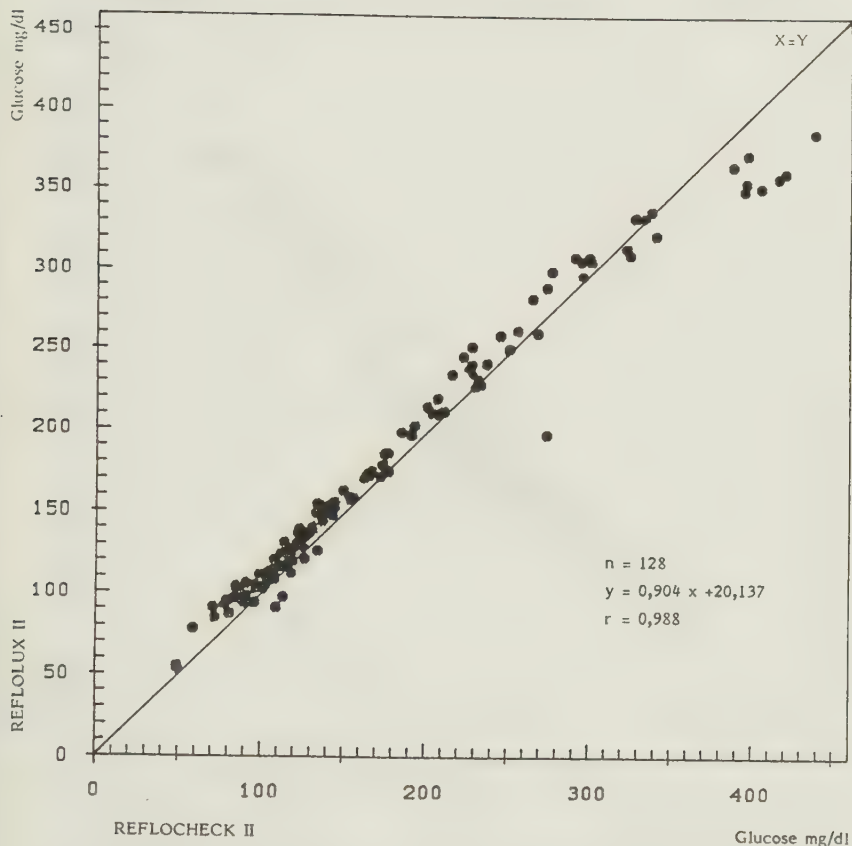
Abbildung 8



Methodenvergleich durch Laborpersonal: In dieser Streufeldzeichnung wurden Resultate der klinischen Erprobung des Reflocheck-Systems I auf der Abszisse gegen entsprechend ermittelte Daten des Reflolux-Systems I auf der Ordinate aufgetragen.

(Ordinate: Auftragung der Werte des Reflolux-Systems I, Abszisse: Auftragung der Daten des Reflocheck-Systems I, Winkelhalbierende: $X=Y$, n = Anzahl der Parallelmessungen, Ausgleichsgerade: $y = ax + b$, r = Korrelationskoeffizient)

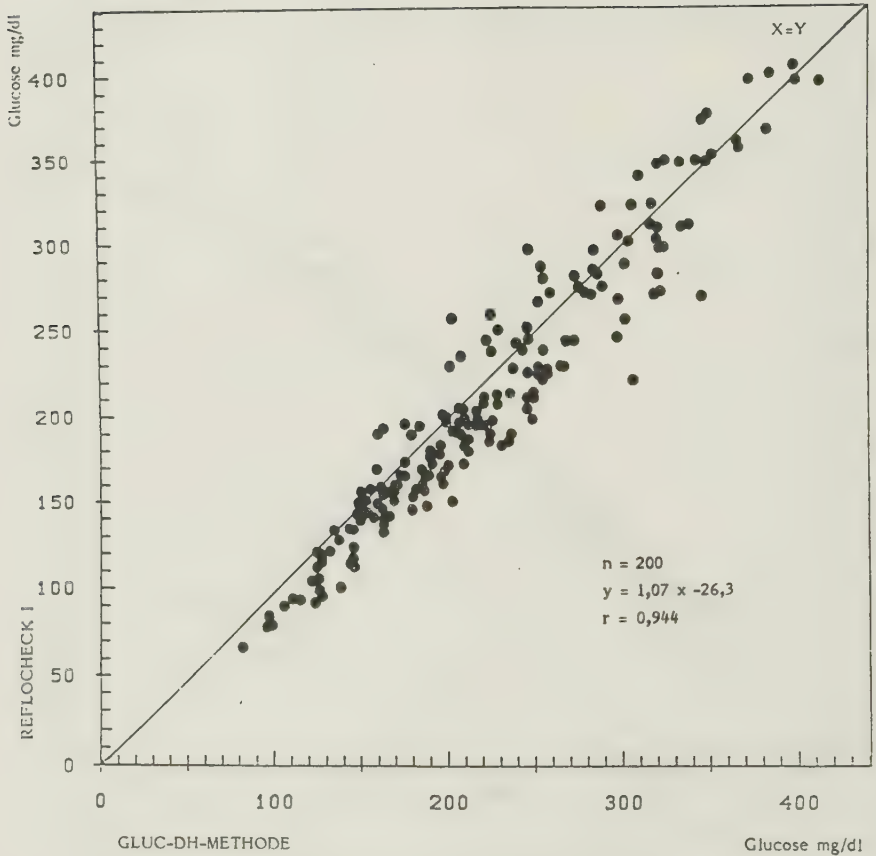
Abbildung 9



Methodenvergleich durch Laborpersonal: In dieser Streufeldzeichnung wurden Resultate der klinischen Erprobung des Reflocheck-Systems II auf der Abszisse gegen entsprechend ermittelte Daten des Reflolux-Systems II auf der Ordinate aufgetragen.

(Ordinate: Auftragung der Werte des Reflolux-Systems II, Abszisse: Auftragung der Daten des Reflocheck-Systems II, Winkelhalbierende: $X=Y$, n = Anzahl der Parallelmessungen, Ausgleichsgerade: $y = ax + b$, r = Korrelationskoeffizient)

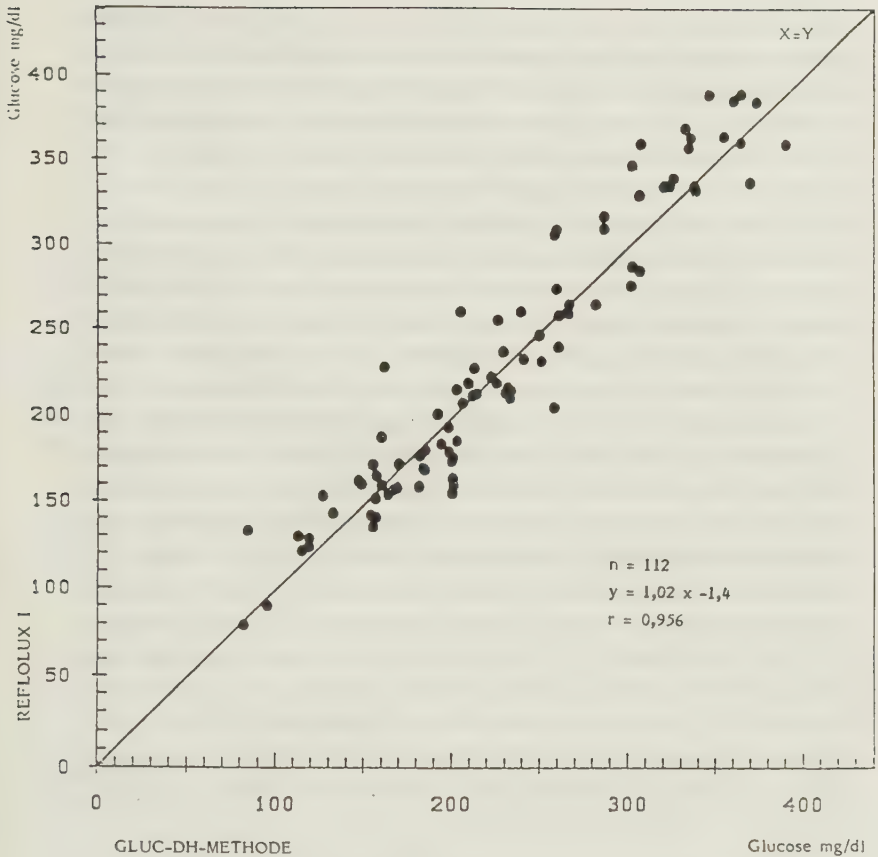
Abbildung 10



Methodenvergleich durch Patienten: Die Resultate des Reflocheck-Systems I, das von angelegten Patienten bedient wurde, wird gegen die Daten des Referenzverfahrens (Glucose-Dehydrogenase-Methode) aufgetragen.

(Ordinate: Auftragung der Reflektionsphotometerwerte, Abszisse: Auftragung der entsprechenden Labordaten, Winkelhalbierende: $X=Y$, n = Anzahl der Parallelmessungen, Ausgleichsgerade: $y = ax + b$, r = Korrelationskoeffizient)

Abbildung 11



Methodenvergleich durch Patienten: Die Resultate des Reflolux-Systems I, das von angelernten Patienten bedient wurde, wird gegen die Daten des Referenzverfahrens (Glucose-Dehydrogenase-Methode) aufgetragen.

(Ordinate: Auftragung der Reflektionsphotometerwerte, Abszisse: Auftragung der entsprechenden Labordaten, Winkelhalbierende: $X=Y$, n = Anzahl der Parallelmessungen, Ausgleichsgerade: $y = ax + b$, r = Korrelationskoeffizient)

der Korrelationskoeffizient liegt für Reflocheck I mit 0,968 etwas günstiger (Reflolux I: 0,956); die Punktwolken in den Abbildungen 4 und 5 (S. 42-43) veranschaulichen den funktionellen Zusammenhang zwischen dem Referenzverfahren und dem jeweils getesteten Gerät; die Steigungsabschnitte a und die dazugehörigen Achsenabschnitte b sind wiederum dicht beieinander.

Die Gegenüberstellung von Reflocheck II zu Reflolux II zum Hexokinase-Verfahren zeigt folgende Ergebnisse (siehe Tabelle XIII, S. 35, Abbildungen 6 und 7, S. 44-45): das Reflocheck-System II errechnet im Durchschnitt um 5,4 % - Reflolux II um 7,3 % zu hohe Daten im Vergleich zum Hexokinase-Verfahren. Das Kriterium Richtigkeit scheint für das Reflocheck-System II eher gewährleistet zu sein als für Reflolux II. - Die Differenz von s_y zu s_x liegt für Reflocheck II mit absolut 9,9 mg/dl erheblich über derjenigen von Reflolux II (0,9 mg/dl), was auf eine genauere Messung von Reflolux II hindeutet. - Der Korrelationskoeffizient fällt mit 0,981 für Reflocheck II, bzw. 0,979 für Reflolux II sehr günstig aus. Entsprechend den erfreulichen Korrelationskoeffizienten für Reflocheck II und Reflolux II zeigen die Streudiagramme Nummer 6 und 7 nahezu "ideal" um die Winkelhalbierende $X=Y$ liegende Punkte. Man kann somit von einem relativ starken Zusammenhang der beiden Variablen x (für das Referenzverfahren) und y (für das jeweils getestete System) ausgehen. - Bei der Ermittlung der Geradengleichung nach der Methode der standardisierten Hauptkomponente ergeben sich für die Steigungen leichte Differenzen (für Reflocheck II 1,119; für Reflolux II 1,011), die Daten für die Achsenabschnitte klaffen auseinander (Reflocheck II: -10,8, Reflolux II: 10,4).

5. 2. 2. Ergebnisse zum Methodenvergleich durch angelernte Patienten

In den Korrelationsdiagrammen 10 und 11 (S. 48-49) sind - stellvertretend für die insgesamt sieben getesteten Reflektionsphotometer - die Werte je eines Reflocheck- und eines Reflolux-Systems auf Ordinatenseite gegen die Referenzmethode (Glucose-Dehydrogenase-Verfahren) auf dem Abszissenabschnitt auftragen. Für den weiteren Reflocheck-Apparat und die übrigen vier Reflolux-Geräte ergeben sich jeweils nahezu die gleichen Korrelationen.

Die Tabelle XIV (S. 36) enthält die Resultate aller sieben (2 Reflocheck- und 5 Reflolux-Systeme) von geschulten Patienten untersuchten Reflektionsphotometer. Bei der Gegenüberstellung der beiden Systeme fällt auf, daß die Mittelwertabweichungen beider Gerätetypen sehr günstig liegen (für Reflocheck im Mittel um 2,7 % zu niedrige, für Reflolux im Durchschnitt um 0,6 % zu hohe Anzeige der Blutglucosewerte im Vergleich zum Laborverfahren). - Die Standardabweichungen ergeben für die Reflocheck-Apparate um 7,1 bis 15,1 % zu hohe Werte in Relation zur Glucose-Dehydrogenase-Methode. Für die Reflolux-Geräte bewegen sich hier die entsprechenden Differenzen zwischen 0,4 und 5,4 %. - Die Korrelationskoeffizienten der Reflocheck-Systeme liegen im Vergleich zum Referenzverfahren zwischen 0,944 und 0,954, die der Reflolux-Modelle schwanken zwischen 0,956 und 0,966; die Beziehung zwischen den Reflolux-Systemen und der Glucose-Dehydrogenase-Methode ist offensichtlich stärker ausgeprägt als die zwischen dem Referenzverfahren und den Reflocheck-Apparaten. - Die Steigungen der Ausgleichsgeraden sind für die Reflocheck-Geräte zwischen 1,07 und 1,15; die Achsenabschnitte liegen zwischen -26,3 und -36,3; für die Reflolux-Systeme ergeben sich folgende Daten: Steigungen der Ausgleichsgeraden: 1,005 bis 1,05, Achsenabschnitte: 2,0 bis 10,9. Auch hier weisen die Reflolux-Systeme bessere Ergebnisse auf.

6. Diskussion

6. 1. Vorbemerkungen

Zunächst erfolgen einige kritische Überlegungen zu den Testungen der zwei Reflektionsphotometersysteme, zu den Referenzverfahren und zu den Resultaten.

Insgesamt wurden die beiden Systeme unter den verschiedensten Gesichtspunkten untersucht. Vom Reflocheck-System standen zwei Geräte zur Verfügung, vom Reflolux-System waren es fünf. Für die Verwertung der errechneten Daten zu allgemeingültigen Aussagen trägt sicher die Vielfalt der Ver-

suchsaufbauten bei, jedoch nicht die relativ geringe Anzahl der eingesetzten Apparate. So würde die fehlerhafte Eichung eines der Reflocheck-Systeme, die daraus resultierenden Daten und die entsprechenden Schlußfolgerungen zu falschen Aussagen über die Geräte führen. Deshalb muß einschränkend festgestellt werden, daß die nachfolgenden Ergebnisse und damit auch die daraus gewonnenen Erkenntnisse streng genommen nur für die jeweils zur Anwendung gekommenen Systeme gelten. - Zu einer Verzerrung der errechneten Daten können, u. a. auch unterschiedliche, wechselnde Versuchsbedingungen beitragen. So wurden hier die Präzisionsuntersuchungen im Labor vorgenommen, somit unter optimal standardisierten Bedingungen, während die Testungen zum Methodenvergleich aus organisatorischen Gründen entweder im Patientenzimmer oder in einem Laborvorraum stattfinden mußten. - Als Referenzverfahren wurden zwei enzymatische Methoden verwendet (Hexokinase- und Glucose-Dehydrogenase-Methode). Beide Methoden wurden bei der Ermittlung der Richtigkeit, der Präzision und der Korrelation als absolut richtige Werte betrachtet. Zwar unterliegen die Labormethoden laufenden laborinternen und von der kassenärztlichen Vereinigung durchgeführten laborexternen Qualitätskontrollen (36). Jedoch treten bei diesen Messungen gewisse Schwankungen auf. Die ermittelten Daten entsprechen somit in den seltensten Fällen dem Idealwert. Den Sachverhalt veranschaulicht z. B. Tabelle III (S. 25). Bei der Kontrollserenbestimmung liegt für die Hexokinase-Methode eine verhältnismäßig deutliche Abweichung vom Sollwert vor.

Man muß sich bei dieser Art von Studie immer mit der oben geäußerten Problematik auseinandersetzen. Realitätsnahe Versuchsbedingungen können nur selten allen erdenklichen Ansprüchen nach Objektivität, Reliabilität und Validität (15) gerecht werden. Allein der finanzielle und zeitliche Aufwand für eine Untersuchung unter "idealen Bedingungen" würde diese meist unrealisierbar machen. In dieser Arbeit war man - soweit möglich - bemüht, die Versuchsreihen unter bestmöglichst vereinheitlichten Bedingungen zu bestimmen. Außerdem werden Überlegungen, die aus den hiesigen Daten gewonnen wurden, anhand von bereits veröffentlichten Arbeiten zu diesem

Themenkreis der Reflektionsphotometrie verifiziert - oder auch falsifiziert (siehe 6. 3., S. 64 ff.).

6. 2. Interpretation der in den vorgestellten Versuchsreihen erzielten Ergebnisse

Bei der Erörterung der Resultate, die mit den zwei Reflektionsphotometerverfahren in den Versuchen zur Kurz- und Langzeitpräzision und zum Methodenvergleich erzielt wurden, werden zuerst die Ergebnisse je Gerätetyp und Versuchsaufbau erörtert, anschließend findet eine entsprechende Gegenüberstellung der Reflocheck- mit den Reflux-Systemen statt.

6. 2. 1. Interpretation der Ergebnisse der Versuche zur Kurzzeitpräzision

Die Präzision in der Serie schwankt für die beiden Reflocheck-Geräte (Tabellen I-III, S. 23-25) zwischen 2,0 und 10,5 % (Median: 4,7 %). Das Kriterium Genauigkeit ist mit befriedigend zu bewerten. Die relativen Mittelwertabweichungen, die das Maß für die Richtigkeit darstellen, bewegen sich für die Reflocheck-Apparate zwischen 0 und 18,3 % (Median: 8,1 %) und fallen damit sehr günstig aus.

Die Messungen mit den Reflux-Geräten (Tabellen IV-VI, S. 26-28) ergeben für die Kurzzeitpräzision Werte zwischen 3,8 und 10,5 % (Median: 4,8 %), die Mittelwertabweichungen bewegen sich zwischen 10,8 und 22,1 % (Median: 14,7 %). Damit ist die Genauigkeit zufriedenstellend, die Richtigkeit der Messungen ausreichend erfüllt.

Die Gegenüberstellung der Daten, die sich aus den Versuchen mit den Reflocheck- und den Reflux-Apparaten ergeben, lassen folgende Überlegungen zu: Die Genauigkeit ist für beide Systeme gleich gut (Median der Reflocheck-Systeme: 4,7 %, der Reflux-Systeme: 4,8 %). Dies ist um so höher zu bewerten, zumal der entsprechende Durchschnittswert der Referenzmethode mit 6,4 % erheblich schlechter ausfällt. Die Richtigkeit ist für die Reflocheck-Systeme (Median: 8,1 %) in weit höherem Maß als für die Reflux-Systeme (Median: 14,7 %) erfüllt. Kritisch ist anzumerken, daß im

niederen Blutglucosebereich - damit in dem Gebiet, in dem therapeutisch wichtige Hypoglykämien erfaßt werden - die relativen Mittelwerte der untersuchten Methoden zu hoch erscheinen (Abweichungen von 0 bis 22 %). Absolut betrachtet bewegen sie sich aber in noch vertretbaren Grenzen (maximal zu hoher Wert für Reflocheck II: 10,3 mg/dl).

Auffällig ist weiterhin, daß die Mittelwerte der beiden Reflolux-Systeme, die sich in den drei getesteten Bereichen ergeben, jeweils nahezu gleich hoch über denen der Labormethode liegen (z. B. im hohen Blutglucosegebiet für Reflolux I 33,7 mg/dl, für Reflolux II 33,5 mg/dl). Hieraus läßt sich eine gewisse Tendenz und damit ein systematischer Fehler erkennen, während die Reflocheck-Reflektionsphotometer in den verschiedenen Arealen zu deutlich unterschiedlichen Mittelwertabweichungen von der Referenzmethode gelangen (im 300 mg/dl Blutglucosesektor für Reflocheck I 11,0 mg/dl, für Reflocheck II 29,7 mg/dl), folglich hier keine Systematik zu erkennen ist. - Dieser einheitliche Trend der Reflolux-Apparate könnte möglicherweise durch einen Eichfehler bedingt sein, somit berichtigt werden.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Resultate der Kurzzeitpräzision befriedigend bis gut sind, die Abweichungen vom "richtigen" Mittelwert sind tolerierbar, die untersuchten Systeme messen sehr genau.

6. 2. 2. Interpretation der Ergebnisse der Versuche zur Langzeitpräzision

Die Präzision von Tag zu Tag liegt für die Reflocheck-Apparate (Tabellen VII-IX, S. 29-31) zwischen 2,1 und 12,6 % (Median: 5,1 %), somit ist die Genauigkeit gut; die relativen Mittelwertabweichungen schwanken zwischen -6,7 und 21,6 %, das Charakteristikum Richtigkeit ist ausreichend.

Für die Reflolux-Geräte (Tabellen X-XII, S. 32-34) ergeben sich bei der Langzeitpräzision Meßzahlen zwischen 3,2 und 6,7 % (Median: 4,5 %), womit die Genauigkeit gut ist. Die Richtigkeit ist mit ausreichend zu bewerten (relative Mittelwertabweichungen zwischen -6,0 und 16,9 %).

Beim Vergleich der Reflocheck- mit den Reflolux-Systemen übertrifft die Meßgenauigkeit beider (Median: 5,1 %, bzw. 4,5 %) die Präzision der Referenzmethode (Median: 9,1 %). Die errechneten Mittelwerte der Reflektionsphotometer zeigen im Vergleich zur Labormethode bis auf einige Ausreißer (z. B. Reflocheck II im mittleren Bereich mit 59,6 mg/dl einen um 21,6 % zu hohen Wert) etwas zu niedrige, jedoch noch akzeptable Daten an. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang - wie schon bei der Kurzzeitpräzision - mit Ausnahme des unteren Areals die etwa gleich idealen Mittelwertabweichungen der Reflolux-Geräte im jeweiligen Blutglucosebereich (im mittleren Bereich für Reflolux I: -0,7 %, für Reflolux II: -2,4 %), während diese Feststellung für die Reflocheck-Apparate nur mit Einschränkung gilt (im mittleren Bereich für Reflocheck I: -3,3 %, Reflocheck II: -7,1 %; im oberen Bereich für Reflocheck I: -1,7 %, für Reflocheck II: 1,5 %).

Bei Korrektur der Berechnung im unteren Bereich - hier ist die Messung zu hoch angesetzt - würden sich für Reflolux I und II ideale Daten ergeben. Die Schwankungen der Mittelwertabweichungen der Reflocheck-Geräte könnte man z. B. dahingehend interpretieren, daß die beiden Apparate äußerst labil auf alle denkbaren Faktoren (interindividuell unterschiedliche Handhabung der Systeme, Umwelteinflüsse etc.) reagieren. - Abschließend betrachtet ist folgendes festzuhalten: das Kriterium Genauigkeit wird von beiden Reflektionsphotometersystemen in hohem Maße erfüllt, die Reflolux-Apparate bestätigen in puncto Richtigkeit ihre besseren Ergebnisse (siehe Kommentare zur Kurzzeitpräzision, S. 53 ff.) gegenüber den Reflocheck-Systemen.

6. 2. 3. Interpretation der Ergebnisse des Methodenvergleichs

Der in zwei Abschnitten durchgeführte Methodenvergleich - einmal durch geschultes Laborpersonal, zum anderen durch angelernte Patienten - über- rascht insgesamt betrachtet positiv, wobei die Ergebnisse der Patienten im Vergleich zu denen des Laborpersonals leicht abfallen.

Zunächst jedoch einige Vorbemerkungen zu den Streudiagrammen (siehe Abbildungen 4-11, S. 42-49); diese sollen die hier vorgebrachten Zusammenhänge veranschaulichen und verdeutlichen helfen. Bei allen Graphiken fällt auf, daß die Punktwolken zum Großteil eng um die zur Orientierung eingezeichnete Winkelhalbierende ($X=Y$, wobei $r = 1$) - meist etwas oberhalb dieser - liegen. Zum einen beweist dies die große positive Korrelation zwischen den x- und den y-Werten (62), damit den bereits oben ausgeführten starken Zusammenhang zwischen den Referenzmethoden und dem jeweils getesteten Reflektionsphotometer, zum anderen werden die durchschnittlich etwas höheren Mittelwerte und positiven Mittelwertabweichungen der untersuchten Geräte im Vergleich zur Hexokinase- bzw. zur Glucose-Dehydrogenase-Methode optisch dargestellt. - Im Blutglucosebereich ab ca. 250 mg/dl ist regelmäßig eine deutliche Zunahme der Streuung konstatierbar, d. h. hier messen die Apparate nicht mehr so genau wie im niederen und mittleren Blutglucoseareal. Sie zeigen in der Regel zu hohe Werte an. Diese Tendenz (siehe 5. I., S. 22 ff.) findet somit auch beim Methodenvergleich durch Laborpersonal - weniger bei dem von geschulten Patienten durchgeführten Teil - seinen Niederschlag. Bei genauer Analyse der Ergebnisse sieht man vereinzelt sogenannte "Ausreißer", d. h. Meßergebnisse, die in relativ großem Abstand zur Winkelhalbierenden liegen. Die Streupunkte geben um so höhere Werte der auf der Ordinate aufgetragenen Reflektionsphotometerdaten an, bzw. um so niedrigere der auf der Abszisse eingezeichneten Blutglucosewerte der Referenzmethoden, je weiter sie sich oberhalb der Geraden $X=Y$ befinden (entsprechendes trifft für alle Punkte, die sich unterhalb von $X=Y$ befinden, zu).

6. 2. 3. 1. Interpretation der Ergebnisse, die das Laborpersonal erzielte

Abbildung 4 (S. 42) gibt die Streufeldzeichnung wieder, in der auf Ordinateseite die Werte des Reflocheck-Systems I gegen die entsprechenden Daten der Referenzmethode auf der Abszisse aufgetragen sind. Die Anzahl der Messungen n , die Geradengleichung $y = ax + b$ sowie der Korrelationskoeffizient r sind in der Graphik aufgeführt. Einige Zusatzinformationen sind der Tabelle XIII (S. 35) zu entnehmen. Entsprechend sind die Abbildungen 5 mit 9, S. 43-47 aufgebaut.

Die Punktwolke in Abbildung 4 (S. 42) liegt zumeist gering oberhalb der Winkelhalbierenden. Abgesehen vom Blutglucosebereich größer 250 mg/dl schmiegen sich die Punkte an die eingezeichnete Gerade $X=Y$ an. Dieses Verhalten bestätigt der befriedigende Korrelationskoeffizient $r = 0,968$, der eine Aussage über den funktionellen Zusammenhang zweier Zufallsvariablen x und y macht ((62), hier: Referenzverfahren zu Reflocheck I) und die Steigung $a = 1,044$.

In Abbildung 5 (S. 43) ist das Reflolux-System I gegen das Referenzverfahren aufgetragen. Die Mehrzahl der aufgetragenen Werte befindet sich etwas über der Winkelhalbierenden. Allerdings sind - auch im niederen Blutglucoseareal - einige "Ausreißer" zu sehen, die im höheren Bereich zunehmend streuen. Dies schlägt sich in dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,956$ und der Steigung $a = 1,049$ nieder.

Aus dem Vergleich von Reflocheck-System I zu Reflolux-System I zum Laborverfahren ergeben sich zusätzliche Überlegungen: beide Apparate zeigen - über den gesamten getesteten Blutglucosebereich hinweg - im Vergleich zum Laborverfahren um ca. 10 % zu hohe Werte an. Bei den Abbildungen 4 und 5 (S. 42-43) ist die sich ein wenig über der Geraden $X=Y$ befindende Punktwolke augenscheinlich. - Die Präzision der Messungen beider Reflexionsphotometer ist fast identisch ($s_y = 85,6$ mg/dl, bzw. $86,0$ mg/dl). - Der Korrelationskoeffizient ist mit $0,968$ für Reflocheck I gering höher als für Reflolux I ($0,956$). Damit besteht zwischen Reflocheck I und der Hexokina-

se-Methode eine engere Korrelation als zwischen Reflolux I und der Labormethode. Dieser etwas günstigere Korrelationskoeffizient für Reflocheck I ist in den wenigen "Ausreißern" - alle oberhalb 250 mg/dl Blutglucose - begründet, während die stärkere Streuung von Reflolux I bereits im niederen Bereich vereinzelt auftritt und im höheren Areal stärker ausgeprägt ist (siehe dazu Abbildung 5, S. 43). - Bei den beiden Geradengleichungen, die nach den Regeln der standardisierten Hauptkomponente (29) errechnet wurden, differieren die Steigungen und die Achsenabschnitte nur unerheblich. Zusammenfassend ist zu sagen, daß beide Geräte recht zufriedenstellend abschneiden, wobei Reflocheck I etwas günstiger ausfällt.

In der Abbildung 6 (S. 44) sind auf der Ordinaten- und Abszissen-Seite die Daten des Reflocheck-Systems II gegen die Labormethode aufgetragen. Wie schon bei der Graphik Nr. 4 (S. 42) sind auch hier im höheren Blutglucoseareal (ab ca. 250 mg/dl) einige Punkte zu finden, die stärker abweichen. Im niederen und mittleren Meßbereich - insbesondere zwischen 80 und 200 mg/dl Blutglucose - sind die Wertepaare nahezu ideal um $X=Y$ verteilt. Dies wird durch einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,981$ und eine Steigung von $a = 1,119$ verdeutlicht.

Die Punktwolke, die sich aus der Gegenüberstellung von Reflolux-System II zum Referenzverfahren ergibt, ist in der Graphik Nr. 7 (S. 45) dargestellt. Wiederum sind im oberen Blutglucosebereich wenige Ausreißer, meist oberhalb der Winkelhalbierenden zu sehen. Unterhalb von 250 mg/dl Blutglucose nähern sich die Punkte der Geraden $X=Y$ weitestgehend an. Die errechneten Daten $r = 0,979$ und $a = 1,011$ bestätigen das gute Ergebnis für Reflolux II.

Versucht man die zwei in den Abbildungen 6 und 7 (S. 44-45) graphisch dargestellten und in der Tabelle XIII (S. 35) durch zusätzliche Daten ergänzten Reflektionsphotometersysteme Reflocheck II und Reflolux II gegeneinander abzuwägen, so fällt zunächst eine ausgeprägt starke Beziehung zwischen

dem jeweiligen Reflektometer und dem Referenzverfahren auf. Beweisend sind hierfür die hohen Korrelationskoeffizienten ($r = 0,981$, bzw. $0,979$), was sich in den Streudiagrammen 6 und 7 (S. 44-45) entsprechend dokumentiert. Abgesehen vom Blutglucosebereich über 250 mg/dl - hier divergieren die Wertepaare etwas - zeigen beide Graphiken eine ähnlich "perfekte" Punkteskala. In Abbildung 7 (Reflolux II gegen Referenzverfahren, S. 45) ist die Tendenz zu zu stark positiven Reflektionsphotometerdaten im Vergleich zum Referenzverfahren erkennbar. - Tabelle XIII (S. 35) läßt weitere Schlußfolgerungen zu: für Reflocheck II sind wegen des höheren Maßes an Richtigkeit (um durchschnittlich $5,4 \%$ zu hohe Werte; Reflolux II: im Durchschnitt um $7,3 \%$ zu hoch angesetzte Daten) systematische Fehler weniger wahrscheinlich, bzw. diese in ihrer Auswirkung weniger gravierend als für Reflolux II. Die Präzision der Messungen wiederum ist für Reflolux II erheblich genauer, was aus den Relativwerten (Reflocheck II: $11,7 \%$, Reflolux II: $1,1 \%$) unschwer zu erkennen ist.

In Abbildung 8 (S. 46) wurden - ergänzend zu den vorausgehenden Graphiken - Daten des Reflocheck-Systems I auf der Abszisse und die des Reflolux-Systems I auf der Ordinate aufgetragen. (Entsprechend wurde mit den Reflocheck- bzw. Reflolux-Systemen II in Abbildung 9 (S. 47) verfahren.) Beachtenswert ist die relativ große Streuung der Wertepaare um die Ausgleichsgerade, besonders ausgeprägt im Areal über 250 mg/dl Blutglucose. Entsprechend errechnet sich der Korrelationskoeffizient $r = 0,945$.

Die Punkteschar in Abbildung 9 (Reflocheck-System II gegen Reflolux-System II, S. 47), schmiegt sich - mit Ausnahme weniger weiter entfernt gelegener Punkte im höheren Blutglucosebereich - erfreulich eng um die Gerade $X=Y$. Als Beleg dafür dient der Korrelationskoeffizient $r = 0,988$.

Bei dem Vergleich der Schaubilder 8 und 9 (S. 46-47) können anhand ergänzender Informationen aus Tabelle XIII (S. 35) folgende Aussagen gemacht werden: Die Standardabweichungen liegen für Reflocheck I bzw. Reflolux I

im Mittel bei 85,8 mg/dl (Referenzmethode: 82,0 mg/dl). Damit messen diese beiden Geräte hier präziser als Reflocheck II und Reflolux II (Median von sy: 89,3 mg/dl, sx: 83,9 mg/dl). Zudem ergeben die Gleichungen der Ausgleichsgeraden einen geringen Vorteil für die Reflocheck I- und Reflolux I-Geräte. Hingegen ist die Tendenz zu systematischen Fehlern, die sich aus den Mittelwertabweichungen im Vergleich zum Laborverfahren ergeben, bei Reflocheck II und Reflolux II weniger deutlich ausgeprägt (Median: 10,7 mg/dl, bzw. 6,4 %) als bei Reflocheck I und Reflolux I (Median: 17,9 mg/dl, bzw. 10,2 %). Weiterhin sind die Korrelationskoeffizienten für Reflocheck II und Reflolux II sehr viel besser als die von Reflocheck I und Reflolux I. Diese Ergebnisse sind auch aus den Diagrammen 8 und 9 (S. 46-47) ersichtlich. - Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Gegenüberstellung von Reflocheck-System II zu Reflolux-System II zur Labormethode zwar eine etwas größere Ungenauigkeit in der Messung anzeigt, jedoch läßt sich gleichzeitig eine geringere Tendenz zum systematischen Fehler und ein höherer Grad an positivem Zusammenhang als bei den beiden Reflektionsphotometern Nummer I erkennen.

Bei Betrachtung des Methodenvergleichs durch Laborpersonal ist festzustellen, daß die jeweils verglichenen Systeme (z. B. Reflocheck I zu Reflolux I zur Hexokinasemethode) in ihren Ergebnissen annähernd übereinstimmen (Reflocheck I: $sy = 85,6 \text{ mg/dl}$, $r = 0,968$, $y = 1,044 x + 10,4$; Reflolux I: $sy = 86,0 \text{ mg/dl}$, $r = 0,956$, $y = 1,049 x + 9,1$). Diese Erkenntnis steht zumindest teilweise im Widerspruch zur vorherigen Feststellung (S. 60). Die für Reflolux-Apparate gemachte Trendbeobachtung zu systematischen, damit eventuell korrigierbaren Fehlern (siehe 6. 2. 1., S. 53 ff.) wird hier nicht bestätigt. - Gründe für dieses Abweichen von dem unter Punkt 6. 2. 1. (S. 53) festgestellten Verhalten sind darin zu vermuten, daß die dort beschriebene Tendenz wenig ausgeprägt erscheint, oder daß die Anzahl der Daten für eine Trendbeobachtung ganz einfach zu klein ist. Weiter können die veränderten Versuchsbedingungen gegenüber den Untersuchungen zur Kurz- und Langzeitpräzision eine Rolle spielen. Andererseits sind die Grenzen zur Beurteilung der Ergebnisse nicht so eng zu ziehen, wenn man davon ausgeht, daß

z. B. ein Korrelationskoeffizient von 0,956 für Reflolux I immer noch einen engen Zusammenhang zwischen diesem Apparat und der Labormethode darstellt.

Als Resümee dieses Methodenvergleichs durch geschultes Laborpersonal wird festgestellt, daß alle Systeme richtig messen, damit systematische Fehler relativ unwahrscheinlich sind, daß der Genauigkeit in hohem Maße Rechnung getragen wird und daß die Korrelation zwischen dem getesteten Gerät und der Hexokinase-Methode in jedem Fall groß ist.

6. 2. 3. 2. Interpretation der Ergebnisse, die geschulte Patienten erzielten

Die Resultate zum Methodenvergleich durch geschulte Patienten sind in den Abbildungen 10 (Reflocheck-System I auf Ordinaten- und Abszissen-Seite, S. 48) und 11 (Reflolux-System I auf Ordinaten- und Abszissen-Seite, S. 49) stellvertretend für alle getesteten Reflektionsphotometer graphisch dargestellt. Vollständig aufgelistet sind die Ergebnisse zu diesem Teil des Methodenvergleichs in Tabelle XIV (S. 36).

Das Diagramm Nummer 10 (S. 48) mit einem eher mäßigen Korrelationskoeffizienten ($r = 0,944$) ergibt im Blutglucosebereich ab ca. 80 mg/dl bis nahe an die 250 mg/dl-Zone eine zum Großteil unterhalb der Winkelhalbierenden liegende Punkteschar. In diesem Gebiet mißt der Apparat im Vergleich zum Referenzverfahren meist zu niedrig (bis zu 30-40 mg/dl). Oberhalb 250 mg/dl sind die Daten teils zu niedrig, teils zu hoch. Im hohen Blutglucoseareal ab 350 mg/dl besteht die Tendenz zu zu hohen Werten.

In der Graphik Nummer 11 (S. 49) sind die Punkte relativ nahe um die Winkelhalbierende versammelt ($r = 0,956$), wobei der Trend etwas zu zu hoch gemessenen Werten des untersuchten Reflektometers neigt.

Insgesamt betrachtet bewegen sich die Schwankungen der einzelnen Resultate der beiden Testgeräte um die Winkelhalbierende in ähnlichen Größenordnungen (r für Reflocheck-Systeme durchschnittlich 0,949, für Reflolux-

Systeme 0,966), jedoch konzentrieren sich die Reflolux-Werte mehr um die Ausgleichsgerade. Somit ist von dieser Seite der Zusammenhang zwischen den Reflolux-Systemen und der Glucose-Dehydrogenase-Methode deutlicher gegeben als zwischen den Reflocheck-Modellen und dem Referenzverfahren.

- Die Standardabweichungen - sie lassen auf die Genauigkeit der Messungen schließen - ergeben für die Reflocheck-Apparate im Durchschnitt um 11,1 % zu hohe Daten in Relation zur Labormethode, für die Reflolux-Geräte ist der Wert entsprechend 2,5 %. Die Reflolux-Modelle erreichen damit einen höheren Grad an Präzision als die beteiligten Reflocheck-Systeme. - Die überwiegend besseren Ergebnisse der Reflolux-Apparate im Vergleich zu den Reflocheck-Systemen werden durch die Ergebnisse der Geradengleichung unterstrichen. Sowohl die Steigungen als auch die Achsenabschnitte der Geraden weisen für die Reflolux-Reflektometer bessere Resultate auf. - Auffallend sind die für beide Systeme geringeren Mittelwertabweichungen von der Glucose-Dehydrogenase-Methode. Die zwei Reflocheck-Geräte zeigen im Durchschnitt um 2,7 % zu niedrige Werte an, die Reflolux-Apparate messen durchschnittlich um 0,6 % zu hoch. Diese eigentlich äußerst positiven Resultate erscheinen in einem anderen Licht, wenn man zur Erklärung dieser Mittelwertabweichungen die Streudiagramme 10 und 11 (S. 48-49) heranzieht. Der anscheinend hohe Grad an Richtigkeit erklärt sich folgendermaßen: da die Patienten mit den Kleinreflektometern sowohl zu niedrigen als auch zu hohen Blutglucosewerten im Vergleich zum Referenzverfahren gelangten, heben sich die hohen und niedrigen Abszissenwerte auf. Dies ist die Erklärung für diese minimalen Mittelwertabweichungen, die bei vorherigen Untersuchungen (siehe 5. 1., 5. 2. 1., S. 22 ff.) nie erreicht wurden.

Die Ergebnisse dieses Methodenvergleichs führen zu folgendem Schluß: bei Beurteilung der Mittelwertabweichungen der Kleinreflektometer im Vergleich zu denen des Referenzverfahrens müssen die entsprechenden Streudiagramme zu Rate gezogen werden; andernfalls kommt man zu falsch günstigen Zahlen. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse (der Mittelwerte, Standardabweichungen, Korrelationskoeffizienten, Abbildungen, Geradenglei-

chungen) kann man annehmen, daß die geschulten Patienten mit den Reflektionsphotometern gut arbeiten können. Die Kriterien Richtigkeit und Präzision sind immer zufriedenstellend bis gut erfüllt, der Zusammenhang zwischen dem untersuchten System und der Glucose-Dehydrogenase-Methode ist jeweils gegeben. Schließlich liegen die Geradengleichungen in tolerierbaren Bereichen um die Winkelhalbierende. - Die meist günstigeren Resultate der Reflolux-Systeme lassen darauf schließen, daß die Patienten mit diesen Geräten besser zurande kommen als mit den Reflocheck-Apparaten.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse des Methodenvergleichs durch Laborpersonal auf der einen Seite mit dem Methodenvergleich durch Patienten auf der anderen Seite (Tabellen XIII und XIV, S. 35-36, Abbildungen 4-11, S. 42-49) zeigt für das vom Laborpersonal unter optimal standardisierten Bedingungen durchgeführte Programm etwas bessere Resultate. Die einzelnen statistischen Berechnungen erbringen meist geringe Vorteile im Verhältnis zu dem von Patienten ausgeführten Methodenvergleich.

Der Vergleich der Mittelwerte, bzw. der Mittelwertabweichungen verbietet sich aus oben genannten Gründen (S. 62). - Die Standardabweichungen der benutzten Geräte liegen bei beiden Methodenvergleichen sehr günstig, mit einer für die zwei Versuchsreihen gleichsam geltenden Ausnahme: das Reflocheck-System II mißt, sowohl vom Laborpersonal als auch von Patienten bedient, im Vergleich zum Referenzverfahren auffällig ungenau (sy des Laborpersonals = 11,8 %, sy der Patienten = 15,1 %; die Werte geben jeweils die relative Abweichung von der Referenzmethode an). Dies deutet darauf hin, daß bei diesem Reflocheck-Gerät II der Hang zu zufälligen Fehlern und Trends ausgeprägter als bei den anderen Geräten ist. - Die Korrelationskoeffizienten ergeben für den Part des Laborpersonals Daten zwischen 0,956 und 0,981 (Median: 0,971), für den von Patienten übernommenen Teil Werte zwischen 0,944 und 0,966 (Median: 0,957); somit ist der positive Zusammenhang zwischen dem Methodenvergleich durch Laborpersonal und der Referenzmethode stärker als derjenige zwischen dem Methodenvergleich durch Patienten und dem Laborverfahren. - Zu teilweise annähernd gleichen

Resultaten kommt man bei Gegenüberstellung der Daten für die Ausgleichsgeraden. Die Steigungsmaße bewegen sich bei dem vom Laborpersonal bewerkstelligten Teil zwischen 1,011 und 1,119 (Median: 1,055); bei dem der Patienten zwischen 1,005 und 1,15 (Median: 1,049). Die Achsenabschnitte belaufen sich auf -10,8 bis 10,4 für den Teil, der vom Laborpersonal erledigt wurde; für den Patientenpart ergeben sich Werte zwischen -36,5 und 2,0. Bei nahezu gleichen durchschnittlichen Steigungsmaßen - für den Methodenvergleich durch Patienten errechnen sich sogar minimal bessere Werte - differieren die Achsenabschnitte doch erheblich zugunsten des vom Laborpersonal getätigten Methodenvergleichs.

6. 3. Vor- und Nachteile der beiden Reflektionsphotometer - Vergleich zu anderen Blutglucosemeßverfahren

Wie bereits eingangs dieser Gegenüberstellung der Daten der zwei Methodenvergleiche festgestellt wurde, sind die Werte, die das Laborpersonal erzielte, etwas günstiger als die der Patienten. Mit der Verdeutlichung dieses Sachverhalts, bzw. der Beantwortung der Frage, warum das Laborpersonal mit den Reflektionsphotometer-Systemen etwas besser als die geschulten Patienten zurechtkommt, beginnt nun der Teil der Diskussion, in dem zunächst die Plus- und Minuspunkte der Reflektionsphotometer besprochen werden; anschließend erfolgt ein Vergleich dieser Systeme mit weiteren Blutglucosemeßverfahren.

Die Gründe für das etwas ungünstigere Abschneiden geschulter Patienten bei der Austestung der zwei Systeme sind in erster Linie in den Schwachstellen, die diese beiden Vertreter der neuen Reflektionsphotometergeneration aufweisen, zu sehen. Trotz der unübersehbaren Verbesserungen (siehe 3. 1., S. 10 ff.) gegenüber älteren - zurecht kritisierten Reflektionsphotometermodellen (70, 81) - gibt es auch bei diesen Geräten einige Negativpunkte, die es dem einen oder anderen Patienten trotz klarer Indikationsstellung u. U. unmöglich machen, solch ein System zur Blutzucker selbstkontrolle zu verwenden.

Einen Eindruck von der Entstehung eines reflektometrischen Ergebnisses und damit einige Gedanken zu den praktischen Fehlerquellen dieses Systems vermittelt Kutter in seinem Buch: "Schnelltests in der klinischen Diagnostik" (48). Danach sind für das Zustandekommen eines Meßwertes das Zusammenwirken von drei veränderlichen Hauptfaktoren verantwortlich. Für die Teststreifen und die Geräte ist die Industrie zuständig (Standardisierung der Teststreifen, Angabe des Verfalldatums auf den Teststreifenpackungen, richtige Eichung der Meßgeräte etc.). Die korrekte Handhabung des Systems - hier liegen die Fehlermöglichkeiten für den Patienten - obliegt dem Untersucher. So muß der Programmablauf bei der Bedienung des Gerätes exakt eingehalten werden (38). Der Patient hat bereits bei der Blutabnahme darauf zu achten, daß entsprechende saubere Verhältnisse vorherrschen (24,40). Das Testfeld sollte ausreichend mit Blut bedeckt sein, die Reaktion auf dem Testfeld muß durch rechtzeitiges Abwischen unterbrochen werden, das Testfeld ist mit dem richtigen Material mit angemessenem Druck zu säubern und muß genau in die Meßoptik eingeschoben werden (17). In diesem Zusammenhang können für ältere oder behinderte Diabetiker Schwierigkeiten bei der Benutzung der Apparate (38) und damit ungenaue Daten mit allen weiteren Konsequenzen entstehen.

Um zu garantieren, daß keine falschen Daten mit den oben angedeuteten Folgen angegeben werden, müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein (18,44,49): dem Patienten muß in einer Schulungsphase genügend Zeit gelassen werden (10,51), um sich mit dem Reflektometer vertraut zu machen (75), er muß in die Problematik eingewiesen werden (73). In der Initialphase müssen die Ergebnisse mit Hilfe einer Referenzmethode kontrolliert werden (18); während der späteren Anwendung ermittelte Werte sollten durch gelegentliche Stichproben, die der Hausarzt durchführt, überprüft werden (17). - Einen nicht unerheblichen Beitrag leisten hier die ausführlichen und verständlichen Gebrauchsanweisungen, die jedem der zwei untersuchten Gerätetypen beiliegen (11). - Durch die Befolgung der Tips sollte es - dies entspricht auch den Erfahrungen des Laborpersonals, das die in dieser Stu-

die durchgeführten Untersuchungen betreute - zu keinen grösseren Problemen bei der Handhabung der Reflektionsphotometer-Systeme kommen.

Verschiedene Autoren kritisieren die unzureichende Meßgenauigkeit der Reflektionsphotometer im hyperglykämischen Bereich (18,66). Dieser Mängelrüge muß insofern recht gegeben werden, als die Meßgenauigkeit der in dieser Arbeit getesteten Reflektionsphotometer im oberen Bereich (ab ca. 300 mg/dl Blutglucose) nicht mehr so günstig ausfällt wie im mittleren und niedrigen Gebiet (siehe Punkt 5., S. 22 ff.). - Grundsätzlich richtig ist, das ist ein weiterer Kritikpunkt (66), daß ab einem bestimmten Blutglucosebereich die Daten nicht mehr konkret angezeigt werden; auch diese beiden Reflektionsphotometer-Systeme präsentieren den Wert ab einem Blutglucosebereich über 400 bzw. 450 mg/dl nicht mehr in Zahlen. Ein bestimmtes Zeichen, das auf der Digitalanzeige erscheint, besagt, daß sich der Wert in diesem oberen Areal befindet. Für genaue Informationen im Bereich über 400 mg/dl bzw. 450 mg/dl Blutglucose bleibt der visuelle Vergleich des Streifens (Haemo-Glucotest 20-800 R bzw. Reflocheck-Glucose) mit der Farbskala, entsprechend der semiquantitativen Methode z. B. mit Haemo-Glucotest 20-800. Im Vergleich zu den semiquantitativen Verfahren der Blutglucosemessung (mit Teststreifen und anschließendem Vergleich auf der Farbskala (68)) sehen einige Autoren die Reflektionsphotometer weiter im Nachteil. U. a. wird negativ bewertet, daß man den Reflektionsphotometer ständig mit sich führen muß (6). Zudem ist die Kontrolle der Meßergebnisse durch den Arzt nicht möglich, während Haemo-Glucotest 20-800 Farbstabilität garantiert und somit das Meßergebnis vom Arzt überprüft werden kann (6,47,65).

Trotz der geäußerten Schwachstellen der Reflektionsphotometrie, die es zumindest teilweise noch auszumerzen gilt, ergeben sich durch die hier untersuchten Geräte neue Perspektiven für die Therapie des Diabetes mellitus. Gries spricht in einem Interview von der Trias Schulung, Motivation und Selbstkontrolle. Diese Trias ist für den Interviewpartner der Hebel, "wo man

im Augenblick mit minimalem Aufwand an Technologie einen ganz entscheidenden Schritt vorwärts kommen kann" (27). Auch Mehrert stellt in der Paul-Langerhans-Gedächtnisvorlesung die besondere Rolle der Selbstkontrolle für den Diabetiker heraus (52).

Bei Beherrschung der oben genannten Ratschläge zur Bedienung der Reflektionsphotometer (S. 65) könnte diese Technik der quantitativen Blutglucosebestimmung anderen Methoden der Glucose- bzw. Blutglucoseselbstkontrolle den Rang ablaufen, da sie teilweise ganz erhebliche Vorteile aufweist.

Als Glucoseselbstkontrollverfahren steht die Harnzuckertesting der Blutglucoseselbstkontrolle, bei der es grundsätzlich zwei Möglichkeiten - die semi-quantitativen Teststreifen und die Reflektionsphotometer-Systeme - gibt, gegenüber. Seit einigen Jahren nimmt die Bedeutung der Harnzuckerkontrolle mehr und mehr ab, während die Blutglucoseselbstkontrolle an Relevanz gewinnt. "Blutzuckerprofile vermitteln naturgemäß ein besseres Bild der Stoffwechselsituation als Urinkontrolle" (19).

Bereits seit einiger Zeit ist man zu der Überzeugung gekommen, daß Einzelwerte im Rahmen der Glucoseselbstkontrolle wenig Sinn machen, da die Glucosekonzentration im Blut innerhalb kurzer Zeit erheblichen Schwankungen unterliegt. Zu empfehlen sind Messungen in nüchternem Zustand, postprandial und beim subjektiven Gefühl der Hyperglykämie (19). Diese Tagesprofile, d. h. die Messung der Blutglucose zu bestimmten Tageszeiten (64), sind grundsätzlich wichtig für die Ausarbeitung eines Therapieplans; von besonderem Interesse sind sie bei unterschiedlichem Tagesablauf des Patienten (Reisen, Nachtdienst), bei unregelmäßigen körperlichen und seelischen Belastungen (48) oder auch in der Remissionsphase (Honey-Moon-Period (59)) der Neumanifestation eines Typ-I-Diabetes (33). Die im Zusammenhang mit den wechselnden physischen und psychischen Anforderungen oder auch mit der sogenannten Honey-Moon-Period auftretende Gefahr der Hypoglykämie rechtfertigt nach Ansicht mehrerer Autoren die Blutglucoseselbstkontrolle (19,33,41,49). Subjektiv empfundene Hypoglykämiegefühle des Patienten kön-

nen durch die Blutzuckerkontrolle schnell und einfach objektiviert werden und verhindern so eine inadäquate Maßnahme des Diabetikers, etwa eine kohlenhydratreiche Mahlzeit (19). - Ein weiterer Vorteil der Blutzuckerselbstkontrolle gegenüber der Harnzuckerselbstkontrolle liegt im Bereich unterhalb der Nierenschwelle (80), da das Therapieziel die normoglykämische Einstellung des Diabetikers ist (67). Bei erniedrigter oder erhöhter Nierenschwelle des Patienten ergeben sich durch die Harnzuckerkontrolle falsch-positive oder falsch-negative Daten, die die Diabeteseinstellung erschweren, wenn nicht gar unmöglich machen (19). - Sowohl im vorhin angesprochenen Hypoglykämiebereich, als auch im mittleren Blutglucoseareal (Nierenschwelle) arbeiten die zwei hier getesteten Systeme richtig und genau, sie sind somit voll tauglich.

Mit der Feststellung Beischers, daß bei der Mehrzahl der Patienten durch die Selbstkontrolle die Diabetes-Einstellung und das Verständnis für die Erkrankung verbessert wird (6), folgen nun einige Argumente, die sich mit der psychischen Situation des Patienten im Rahmen der Blutglucoseselbstkontrolle auseinandersetzen.

Während der Patient den Sinn der Blutzuckerbestimmung i. d. R. sehr schnell versteht, leuchtet ihm die Harnzuckerkontrolle meist nur begrenzt ein (58). Diese größere Transparenz der Blutglucoseselbstkontrolle fördert auf Patientenseite das Problembewußtsein und damit die Eigenverantwortlichkeit, die Patienten werden in das Krankheitsgeschehen einbezogen (74,79). Skyler et al (69) berichten zu dem Thema Motivation durch Blutzuckerselbstkontrolle (siehe auch 19,27,30,31,51,55,69,73) u. a. von dem positiven Feedback, das die Diabetiker durch diese Selbstkontrolle erfahren und von dem zusätzlichen Motivationsschub, den die Patienten durch die Selbstkontrolle erhalten. Althoff et al (2) schreiben, daß der Patient durch die Selbstkontrolle ein Gefühl der Unabhängigkeit erlangt (z. B. im Urlaub, auf Reisen, beim Sport) und dadurch an Selbstsicherheit gewinnt. "Damit wird dem Diabetiker ein Teil der Verantwortung für seine Krankheit mitauferlegt oder besser gesagt zurückgegeben" (2). Dupuis et al (20) führten eine acht Monate dauern-

de Untersuchung an Diabetikern, die in diesem Zeitraum zum ersten Mal Blutzuckerselbstkontrollen unternahmen, durch. Die Autoren beschäftigten sich hierbei weniger mit den klinischen Ergebnissen, sondern mehr mit den psychischen Veränderungen der Patienten in diesen acht Monaten. Am Ende des Untersuchungszeitraumes hatten die Patienten signifikant weniger Probleme mit depressiven Stimmungen, die vorherige Hilflosigkeit ihrer Krankheit gegenüber war einer aktiven Mitarbeit gewichen, die Patienten hatten gelernt, mit ihrer Krankheit umzugehen, sie wurden unabhängiger und erlangten dadurch ein starkes Maß an Selbstvertrauen (siehe dazu auch 33,34). - Die u. a. durch die Blutglucoseselbstkontrolle verbesserte psychische und damit auch soziale Situation des Diabetikers ermöglicht etlichen Patienten die Selbstanpassung an die Therapie (64).

Entscheidende Punkte, die für die quantitative Blutglucoseselbstkontrolle sprechen und damit gegen die semiquantitative Methode der Teststreifen sind nachfolgende:

- 1) Unabhängigkeit vom Sehvermögen ist garantiert (fast blinde Patienten sind nicht in der Lage, die Farben auf dem Teststreifen mit denen auf der Farbskala zu vergleichen, dieses Problem entfällt beim Aufleuchten des Blutglucosewertes auf dem Reflektometer (2,6,16,66)).
- 2) Subjektive Meßfehler werden ausgeschaltet: Patienten tendieren bei Verwendung der semiquantitativen Meßmethode im Zweifelsfall zu niedrigen Blutglucosewerten; dies ist bei Gebrauch eines Reflektometers nicht möglich, die Daten sind objektiv und konkret ablesbar (2,64).
- 3) Reflektometer werden unabhängig vom jeweiligen Bildungsstand richtig und exakt bedient; Tattersall (73) zitiert aus zwei Arbeiten von Sönksen und Walford, daß die exakte Handhabung der Reflektionsphotometer unabhängig davon sei, ob ein Diabetiker einer höheren oder einer niedrigen sozio-ökonomischen Schicht angehörte. Von dieser unkomplizierten Bedienung der Systeme im Vergleich zu den Teststreifen (71) berichtet auch Pfeiffer (58).

- 4) Das Reflocheck-System läßt sich durch Medikamente nur in ganz wenigen Ausnahmen bei der Blutglucosemessung stören. Appell (3) untersuchte das Reflocheck-System hinsichtlich der Aspekte der Medikamentenstörung und kam zu dem Ergebnis, daß das besagte System gegenüber Arzneimitteleinflüssen als unempfindlich einzustufen ist.

Diesen Pluspunkten der reflektionsphotometrischen Verfahren steht nahezu übermächtig der Hinweis auf die Unwirtschaftlichkeit gegenüber, zumindest dann, wenn man die Reflektionsphotometrie möglichst überall zum Einsatz bringen will.

Dieses augenfälligste, vordergründig stichhaltigste und am häufigsten beschriebene Argument gegen die Blutglucose selbstkontrolle durch Reflektionsphotometer ist das der hohen Anschaffungskosten für die Geräte-Systeme (zwischen 600 und 700 DM für ein Reflolux- bzw. Reflocheck-System). Mehrere Verfasser kommen nach vergleichenden Studien zwischen der semiquantitativen Technik und der Reflektometer-Methode zu dem Schluß, daß der finanzielle Mehraufwand für das Gerät nicht gerechtfertigt ist. Teils wird den Reflektometern zwar höhere Meßgenauigkeit zugestanden; dies steht nach Meinung der Autoren jedoch in keinem Verhältnis zu den dafür fälligen Kosten für die Apparate.

So schreibt Baker et al (4): "At present there seems no reason to subject diabetic patients to the additional expense of a reflectance meter". Ähnlich äußert sich Beischer (6): "Gerätekosten entfallen bei Benutzung von Teststreifen", oder Clements et al (16): "... and the purchase or the maintenance of a reflectance meter is not required", oder Ferguson et al (23): "We conclude that the Haemoglucotest 20-800 offers a simple, cheap alternative method (to a Glucocheck meter) of monitoring blood glucose concentrations at home", oder Willms (81): "Haemo-Glucotest 20-800 ist eine ökonomisch vertretbare Alternative zu den Geräten". Die Liste der Wissenschaftler, die sich aus Kostengründen gegen die Reflektometer aussprechen, kann noch weiter komplettiert werden (2,5,30,67,82); im Grunde kommen alle Autoren

zu dem gleichen Resultat: die Reflektometer sind wegen der hohen Anschaffungskosten als unwirtschaftlich zu betrachten.

Dieses Argument wird durch eine Beobachtung, die Pfeiffer in den Vereinigten Staaten von Amerika machte, zumindest etwas entkräftet (58). "In kostenbewußten Ländern wie z. B. USA stößt das Blood Glucose Home Monitoring auf eine lebhafte Zustimmung". Weiterhin stehen den erhöhten Kosten der Selbstkontrolle, speziell denen der Reflektometer längerfristig Einsparungen durch weniger Arztbesuche und seltenere Klinikaufenthalte gegenüber (19,26,69). Viele Diabetiker könnten durch diese Form der Blutglucose-selbstkontrolle und den daraus ableitbaren Konsequenzen für die Therapie dazu beitragen, daß die Forderung nach einer normoglykämischen Stoffwechsellage über weite Strecken erfüllt wäre. Diese wiederum ist eine der Voraussetzungen dafür, daß längerfristig die bereits eingangs erwähnten Spätkomplikationen verzögert oder ganz verhindert werden könnten. Neben den sonst oft unvermeidbar langen Krankenhausaufenthalten - den damit verbundenen Kosten (75) - würden sich viele Patienten großes persönliches Leid ersparen. - Pfeiffer (58) kommt zu dem etwas überraschenden Ergebnis, daß die Teststreifen, die bei der semiquantitativen Blutglucosekontrolle verwendet werden, langfristig gar teurer kommen als die Reflektometer. Schließlich äußern Skyler et al (69) die Hoffnung, daß sich die Produktionskosten, damit der Verkaufspreis für die Systeme reduzieren, falls die Nachfrage nach diesen Geräten steigen würde.

All diese Argumente für die Reflektometer führen aber nicht an der Erkenntnis vorbei, daß diese Geräte in der Literatur überwiegend als zu teuer angesehen werden. Beim Vergleich der Meßgenauigkeit zwischen den beiden Techniken der Blutglucosebestimmung ist man sich in der Literatur großteils uneins darüber, mit welchem Gerät bessere Ergebnisse erzielt werden (z. B. 66); dies ist aber kein Thema dieser Abhandlung.

Viele Verfasser wollen die Bereitstellung eines Reflektometers aus obigen Gründen auf bestimmte Risikogruppen beschränkt sehen. Nahezu einmütig geht aus allen Veröffentlichungen, die sich mit diesem Thema auseinandersetzen, hervor, daß Schwangere zur Blutzuckerselbstkontrolle einen Reflektometer benutzen sollten (2,19,26,30,31,35,60,69,72). Neu entdeckte Typ-I-Diabetiker (7) werden als zweithäufigste Gruppe derer genannt, die dieses quantitative System zur Überwachung ihrer diabetischen Stoffwechselstörungen gebrauchen sollten (2,30,61). Mehrere Wissenschaftler untersuchten in diesem Zusammenhang speziell die Auswirkung der Blutzuckerselbstkontrolle mit Reflektometern bei Jugendlichen (61,77) und kamen übereinstimmend zu äußerst positiven Resultaten, einmal, was das Ergebnis der Messungen anbelangt, zum anderen, was die psychische Entwicklung dieser Heranwachsenden anbetrifft. Eine weitere Diabetikergruppe, für die die Selbstkontrolle in Frage kommt, sind Patienten mit erniedrigter oder erhöhter Nierenschwelle (41,69,75,83), sowie Insulinpumpenträger (19,41,75), schließlich noch Diabetiker mit labiler Stoffwechsellage (30,69,83). Zwei erst in jüngster Zeit durchgeführte Untersuchungen mit dem Reflocheck-System (3,45) stellen dessen besondere Eignung für die Therapie innerhalb der Intensivmedizin und zur Diagnostik unklarer Comazustände heraus.

Abschließend soll versucht werden, einen Blick in die Zukunft der Reflektionsphotometrie zur Blutglucosemessung zu skizzieren. Der ständige Fortschritt des technischen "know how", besonders im Bereich der Elektronik (computergesteuerte Maschinen, die hochkomplizierte Arbeitsabläufe "alleine" verrichten, Erfindung der Mikrochips etc.) wird sich auch auf die Weiterentwicklung der Reflektometer auswirken. Aufgezeigte Mängel der Systeme, wie relativ starke Streuung im hohen Blutglucosebereich, Unhandlichkeit der Apparate (weil zu groß und zu schwer) werden zunehmend behoben. Durch Beseitigung dieser Schwachpunkte (siehe dazu 6. 3., S. 64 ff.) wird zum einen die Akzeptanz durch die Patienten erhöht und zum anderen die Indikationsstellung für Ärzte erweitert, so daß sich ein wachsender Anwendungskreis ergeben wird.

Etliche Autoren wollen die Reflektionsphotometer-Systeme momentan mit dem Hauptargument der zu hohen Anschaffungskosten nur von bestimmten Risikogruppen benutzt wissen. Bei dieser Einschätzung wird außer acht gelassen, daß für die Apparate unübersehbare subjektive, damit quantitativ nicht meßbare Gründe (z. B. stabile psychische Verfassung des Patienten, wenn er sich im Rahmen der Blutglucosebestimmung mit seiner Krankheit auseinandersetzt) und objektive Fakten (19,26,58,69,75) sprechen. Der finanzielle Aspekt dürfte bald weiter entkräftet werden, wenn durch die oben angesprochene Verbesserung der Systeme ein erweiterter Patientenkreis und zusätzliche Anwendungsgebiete in der ärztlichen Praxis und in der Klinik im Sinne einer Schnelldiagnostik eruiert werden. Die Produktionskosten - damit der Stückpreis - müßten bei steigenden Verkaufszahlen sinken (69). - Die Reflektometersysteme werden somit bei konsequenter technischer Weiterentwicklung und der Erschließung neuer Absatzmärkte bereits in naher Zukunft eine echte Alternative zu den herkömmlichen Labormethoden aus dem klinischen Betrieb darstellen.

Zusammenfassung

Die Stoffwechselselbstkontrolle durch den Patienten gewann in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung. In ihr wird ein wesentliches Hilfsmittel zur Stoffwechselkontrolle und damit zur verbesserten Diabeteseinstellung mit dem Ziel der Vermeidung oder Verminderung des diabetischen Spätsyndroms gesehen. Neben der Harnzuckerselbstkontrolle wird in den letzten Jahren, vor allem bei insulinspritzenden Patienten, die Blutzuckerselbstkontrolle immer häufiger angewandt. Da bei vielen Patienten die visuelle Ablesung der zur Verfügung stehenden Blutzuckerteststreifen unzureichende Ergebnisse bringt, werden eine Reihe von Kleinreflektometern angeboten, die die Blutzuckerselbstkontrolle sicherer und verlässlicher durchführen lassen sollen.

In dieser Arbeit werden zwei Reflektionsphotometer-Systeme mit insgesamt sieben Apparaten (zwei Reflocheck-Modelle, fünf Reflolux-Modelle) sowohl vom Laborpersonal als auch von geschulten Patienten auf ihre Tauglichkeit hin untersucht. Als Referenzmethoden dienten die Hexokinase- und die Glucose-Dehydrogenase-Methode.

Jeweils zwei Geräte wurden zur Bestimmung der Präzision in Serie und von Tag zu Tag herangezogen. Bei Messungen der Präzision in Serie lagen die Variationskoeffizienten bei Proben im unteren, mittleren und hohen Blutzuckerbereich für die Reflocheck-Systeme zwischen 2,0 und 10,5 %, für die beiden Reflolux-Systeme zwischen 1,6 und 10,5 %. Bei der Messung der Präzision über zehn aufeinanderfolgende Labortage betrugen für das Reflocheck-System die Variationskoeffizienten 2,1 bis 12,6 %, für das Reflolux-System 3,2 bis 6,7 %.

Im Methodenvergleich durch das Laborpersonal wurden jeweils 126 Blutproben von Patienten mit den Systemen I von Reflocheck und Reflolux, sowie 128 Blutproben mit den Systemen II untersucht. Die Kriterien Richtigkeit und Genauigkeit werden mit beiden Systemen erfüllt, insgesamt messen beide Geräte etwas zu hoch im Vergleich zur Referenzmethode. Der Korrelations-

koeffizient aller Geräte zur Hexokinase-Methode ist in allen Fällen $r > 0,95$. Ähnlich gute Resultate ergibt der Methodenvergleich durch die geschulten Patienten, wobei hier 2 Reflocheck-Apparate und 5 Reflolux-Apparate angewandt wurden. Die Zahl der untersuchten Eigenblutproben lag zwischen 100 und 206 für die einzelnen Geräte. Der Korrelationskoeffizient r zur Glucose-Dehydrogenase-Methode war jeweils höher als 0,94. Insgesamt sind die Ergebnisse mit den Reflolux-Geräten leicht besser.

Die Meßergebnisse zeigen, daß die durch das Laborpersonal erhobenen Werte nahezu gleich verlässliche Ergebnisse erbringen, wie die jeweiligen Referenzmethoden. Da die Patienten nur gering schlechtere Ergebnisse erbrachten, können beide Systeme von der Verlässlichkeit der Blutzuckerergebnisse her als gut geeignet für die Blutzuckerselbstkontrolle angesehen werden.

Bei richtiger und exakter Handhabung von Streifen und Gerät, lassen sich somit zuverlässige Blutzuckerwerte durch den betroffenen, geschulten Patienten erzielen. Mit diesen Ergebnissen können die wenigen Mitteilungen in der Literatur, bezogen auf Reflolux- und Reflocheck-Systeme, voll gestützt werden. Nachteilig erscheint die Empfindlichkeit bei der Handhabung, insbesondere beim Reflocheck-System sowie der immer noch relativ hohe Anschaffungspreis. Dies wird allerdings weit mehr als aufgewogen durch die zuverlässige Ergebnismitteilung. Damit sind beide Systeme gut geeignete Hilfsmittel zur Erstellung von Blutzuckerwerten im Rahmen der Selbstkontrolle des Patienten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abbott VP - Bichromatic Analyzer (Bedienungsanleitung)
Abbott GmbH, Diagnostics Division, Amperestr. 3-5, D-6070 Langen
2. Althoff P.H. et al.
Die Selbstkontrolle des Diabetes mellitus durch den Patienten
Dt. Ärzteblatt, 79 (1982), 31.
3. Appel W.
Reflocheck-System - Erfahrungen im Kliniklaboratorium
Labor Medizin, 7 (1984), 206.
4. Baker J.R., Mulvey T.T., Vivian J.A.
Diabetic home blood glucose monitoring using a direct reading glucose sensitive test strip
New Zealand Medical Journal, 94 /693 (1981), 252.
5. Baumer J.H., Edelstein A.D., Howlett B.C.
Impact of home blood glucose monitoring on childhood diabetes
Archives of Disease in Childhood, 57/3 (1982), 195.
6. Beischer W.
Aktuelle Diagnostik und Stoffwechselkontrolle beim Diabetes mellitus
Münchener med. Wochenschrift, 124 (1982), 39.
7. Beischer W.
Pathogenese des Diabetes mellitus
Münchener med. Wochenschrift, 124 (1982), 73.
8. Berger M., Jörgens V., Mühlhauser I., Zimmermann H.,
Die Bedeutung der Diabetikerschulung in der Therapie des Typ-I-Diabetes
Dt. med. Wochenschrift, 108 (1983), 424.
9. Bernstein R.K.
Blood glucose self-monitoring by diabetic patients:
refinements of procedural technique
Diabetes Care, 2/2 (1979), 233.
10. Birch K., Hildebrandt P., Marshall M.O.
Self-monitoring of blood glucose without a meter
Diabetes Care, 4/3 (1981), 414.
11. Böhringer Mannheim GmbH
Wissenschaftliche Produktinformation zum Reflocheck-System bzw.
Checkheft zum Reflolux-System, 1282-8-4207 (1983).
12. Campbell C.
Statistische Methoden für Biologie und Medizin
Stuttgart, Thieme-Verlag, 1971

13. Cavalli-Sforza L.
Biometrie - Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik
Stuttgart, Fischer-Verlag, 1972.
14. Clarke W.L., Melton T.W., Sachse M.
Evaluation of a new reflectance photometer for use in home blood glucose monitoring
Diabetes Care, 4/5 (1981), 547.
15. Clauß u. Ebner
Statistik, Bd. 1, 4. Auflage
Frankfurt/Main, Verlag Harri Deutsch, 1982.
16. Clements R.S. et al.
Comparison of various methods for rapid glucose estimation
Diabetes Care, 4 (1981), 392.
17. Dannehl K., Berger H., Koschinsky T. et al.
Netzunabhängige Kleinreflektometer zur Blutglucose-Selbstkontrolle
Dt. med. Wochenschrift, 107 (1982), 1135.
18. Dean B. et al
Evaluation of home glucose measuring devices
Med. Journal of Australia, 2 (1981), 197.
19. Dieterle P.
Diabetes-Selbstkontrolle
Münchner med. Wochenschrift, 124 (1982), 459.
20. Dupuis A., Jones R.L., Peterson C.M.
Psychological effects of blood glucose self-monitoring in diabetic patients
Psychosomatics, 21/7 (1980), 581.
21. Ehrhardt M. et al.
Blutzuckerbestimmung mit mikroprozessorgesteuerten Reflektometern
Münchner med. Wochenschrift, 124 (1982), 481.
22. Eppendorf-Digitalphotometer 6115 (Bedienungsanleitung)
Eppendorf Gerätebau, Netheler u. Hinz GmbH,
Barkhausenweg 1, 2000 Hamburg 65.
23. Ferguson S.D., Prosser R.
Are reflectance meters necessary for home blood glucose monitoring?
British Med. Journal, 281 (1980), 912.
24. Forrest A.
Home blood glucose monitoring: a sticky artefact
British Med. Journal, 282 (1981), 1323.
25. Fritz K.W., Rumpf K.D. et al.
Eine neue Methode zur akuten Blutzuckerbestimmung: Die
Reflexphotometrie - klinischer Einsatz
Intensivmedizin, 9 (1984), 81.

26. Goldstein A., Elliott J., Ledermann S. et al.
Economic effects of self-monitoring of blood glucose concentrations by women with insulin-dependent diabetes during pregnancy
The Journal of reproductive medicine, 27/8 (1982), 449.
27. Gries F.A.
Gibt es Neuerungen für den Patienten?
Münchner med. Wochenschrift, 124 (1982), 23.
28. Gross R.
Volkskrankheit Diabetes
Dt. Ärzteblatt, 79 (1982), 43.
29. Haackel R.
Statistische Verfahren beim Methodenvergleich
Das Med. Laboratorium, 34 (1981), 8.
30. Ikeda Y., Tajima N., Yokoyama J.
Pilot study on self-management of blood sugar using dextrostix-eyetone system
Jikeikai Medical Journal, 25/3 (1978), 129.
31. Ikeda Y., Tajima N., Sakamoto Y., Abe T.T.M.
Studies on the treatment for diabetes mellitus
Japanese Journal Medical, 18/2 (1979), 153.
32. Jersch N.
Two new systems for blood glucose monitoring
Diabetes News, 3 (1983), 74.
33. Jörgens V.
Therapie des insulinbedürftigen Diabetes mellitus
Dt. med. Wochenschrift, 104 (1979), 1796.
34. Jovanovic L., Peterson C.M.
Home blood glucose monitoring
Comprehensive Therapy, 8/1 (1982), 10.
35. Karp M., Flexer Z., Faiman G. et al.
Self monitoring of blood glucose during pregnancy in women with juvenile diabetes
Diabetes Care, 3/1 (1980), 175.
36. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
Laborinterne Qualitätssicherung und Ringversuche, Nr. 3, 1980.
37. Kattermann R. et al.
Reflocheck - Erprobung eines neuen Systems zur Schnellbestimmung der Glucose im Blut
Labormedizin, 6 (1983), 90.

38. Keiner F.
Blutzuckerselbstbestimmung mit neuer Gerätegeneration
Diagnostik & Intensivmedizin 9 (1984), 75.
39. Kerner W. et al.
Ein neuer Teststreifen für die Blutzuckerkontrolle
Dt. med. Wochenschrift, 107 (1982), 1346.
40. Kinmonth A.L.
Home blood glucose monitoring: a sticky artefact
British Medical Journal, 282 (1982), 272.
41. Knowles H.C., Felig P., Franz M. et al.
Indications for use of continuous insulin delivery systems and self-measurement of blood glucose
Diabetes Care, 5/2 (1982), 140.
42. Koberstein R.
Erfahrungen zur Blutzuckerbestimmung mit Reflocheck an 19 diabetologischen Zentren
Die Medizinische Welt, 35 (1984), 714.
43. Koschinski T.
Neues Gerät zur Blutglucosebestimmung
Dt. med. Wochenschrift, 109 (1984), 97.
44. Kossover M.F. et al.
Meters or strips?
Diabetes Care, 4 (1981), 333.
45. Krause J., Bachmann W.
Erfahrungen mit Reflolux in der Blutzuckerselbstkontrolle
Dt. med. Wochenschrift, 110 (1985), 1084.
46. Kubilis P., Rosenbloom A.L., Lezotte D.
Comparison of blood glucose testing using reagent strips with and without a meter
Diabetes Care, 4/3 (1981), 417.
47. Kubilis P. et al.
Stability of reacted reagent strips (chemstrips) for blood glucose determinations
Diabetes Care, 4 (1981), 412.
48. Kutter D.
Schnelltests in der klinischen Diagnostik
2. Aufl., München, Wien, Baltimore, Urban u. Schwarzenberg Verlag, 1983.
49. Leidinger F., Joergens V., Chantelau E. et al.
Blutzucker-Selbstkontrolle
Fortschritte der Medizin, 98 (1980), 1041.

50. Marshall M.
Risikofaktoren für die arterielle Verschußkrankheit
Münchener med. Wochenschrift, 124, (1982), 87.
51. Mehnert H., Schöffling K.
Diabetologie in Theorie und Praxis
2. Aufl., Stuttgart, New York, Thieme-Verlag, 1984.
52. Mehnert H.
Wege und Ziele der Diabetestherapie 1984
Dt. med. Wochenschrift 109 (1984), 916.
53. Mehnert H. et al.
Diabetesdiagnostik: Laboratoriumsuntersuchungen und Stadieneinteilung
Dt. Ärzteblatt, 79 (1982), 47.
54. Mountier V.M., Scott R.S., Beaven D.W.
Use and abuse of glucose reflectance meters
Diabetes Care, 5/5 (1982), 542.
55. Peterson C.M., Jones R.L., Dupuis A. et al.
Feasibility of improved blood glucose control in patients with insulin-
dependent diabetes mellitus
Diabetes Care, 2/4 (1979), 329.
56. Petzoldt R.
Neues und Bewährtes in der medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus
Therapiewoche 34 (1984), 2555.
57. Pfeiffer E.F.
Wohin tendiert die Diabetologie? (Teil I)
Dt. Ärzteblatt, 79/15 (1982), 42.
58. Pfeiffer E.F.
Wohin tendiert die Diabetologie? (Teil II)
Dt. Ärzteblatt, 79/16 (1982), 55.
59. Pharma-Seminar, Bayer AG.
Neue Wege in der Diabetes-Therapie
Münchener med. Wochenschrift, 124 (1982), 17.
60. Reeves M.L. et al.
Comparison of methods for blood glucose monitoring
Diabetes Care, 4 (1981), 404.
61. Rudolf M.C., Ahern J.A., Genel M. et al.
Optimal insulin delivery in adolescents with diabetes: impact of intensive
treatment on psychosocial adjustment
Diabetes Care, 5/1 (1982), 53.

62. Sachs, L.
Statistische Auswertungsmethoden
3. Aufl., Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1972.
63. Schiffrin A., Belmonte M.
Multiple daily self-glucose monitoring, its essential role in long-term glucose control in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections
Diabetes Care, 5/5 (1982), 479.
64. Schöffling, K. et al.
Wie zuverlässig sind ambulante Blutzuckerkontrollmethoden in der Hand des Patienten?
Dt. med. Wochenschrift, 107 (1982), 605.
65. Scobie L.N., Son H.Y., Tey B.H., Sönksen P.H.
Extending the range of blood glucose measurements with dextrostix and a reflectance meter
Diabetologia, 25 (1983), 125.
66. Shahid Aziz M.D., Ying-Hui Hsiang M.D.
Comparative study of home blood glucose monitoring devices: visidex, chemstrip bg, glucometer, and accu check bg
Diabetes Care, 6 (1983), 529.
67. Shapiro B., Savage P.J., Lomatch D. et al.
A comparison of accuracy and estimated cost of methods for home blood glucose monitoring
Diabetes Care, 4/3 (1981), 396.
68. Silverstein J.H., Rosenbloom A.L. et al.
Accuracy of two systems for blood glucose monitoring without a meter (chemstrip/visidex)
Diabetes Care, 6 (1983), 523.
69. Skyler J.S., Lasky I.A., Skyler D.L. et al.
Home blood glucose monitoring as an aid in diabetes management
Diabetes Care, 1/3 (1978), 150.
70. Sorger J. et al.
Eine einfache Methode zur Blutglucose-Bestimmung bei ambulant betreuten Diabetikern
Dt. med. Wochenschrift, 104 (1979), 699.
71. Steinbeck K., Kidson W., Kidson L., et al.
Home blood glucose analysers, a consumer survey
Medical Journal of Australia, 2/3 (1981), 128.
72. Stubbs S.M., Brudenell J.M.
Management of the pregnant diabetic: home or hospital, with or without glucose meters?
Lancet, 1 (1980), 1122.

73. Tattersall R.B.
Home blood glucose monitoring
Diabetologia, 16/2 (1979), 71.
74. Tattersall R., Walford S., Peacock J. et al.
A critical evaluation of methods of monitoring diabetic control
Diabetes Care, 3/1 (1980), 150.
75. Toeller M., Koschinsky T., Gries F.A.
Diabetes mellitus - neue Entwicklungen
Therapie der Woche, 33 (1983), 2633.
76. Unger H. et al.
Blutzuckerselbstkontrolle mit einem neuen Blutzuckerteststreifen
Dt. med. Wochenschrift, 105 (1980), 566.
77. Warzak W.J., Ayllon T., Delcher H.K.
Peer instruction of home glucose monitoring
Diabetes Care, 5/1 (1982), 44.
78. Willms B.
Einfluß der Stoffwechselkontrolle auf die Entwicklung von Spätkomplikationen des Diabetes
Münchener med. Wochenschrift, 119 (1977), 482.
79. Willms B.
Insulintherapie heute
Der Internist, 22 (1981), 211.
80. Willms B.
Teststreifen zur Blutzuckerselbstkontrolle
Dt. med. Wochenschrift, 107 (1982), 1986.
81. Willms B. et al.
Blutzuckerselbstkontrolle
Dt. med. Wochenschrift, 107 (1982), 290.
82. Worth R.C. et al.
A comparative study of blood glucose test strips
Diabetes Care, 4 (1981), 407.
83. Worth R., Home P.D., Johnston D.G. et al.
Intensive attention improves glycaemic control in insulin-dependent diabetes without further advantage from home blood glucose monitoring: results of a controlled trial
British Med. Journal, 285 (1982), 1233.
84. Wu G. et al.
Statistical evaluation of method-comparison data
Clinical Chemistry, 21/3 (1975), 315.

L E B E N S L A U F

Name: Jürgen Krause

geboren: 9. August 1951 in Erlangen

wohnhaft: Würzburgerstrasse 14, 8522 Herzogenaurach
bzw. c/o Pessel, Klenzestrasse 64, 8000 München 5

Eltern: Wolfgang Krause, kaufm. Angestellter i.R.
Anna Krause, geb. Kaiser, Hausfrau

Schulen: 1957 - 1961 Volksschule Herzogenaurach
1961 - 1965 Gymnasium Neustadt /Aisch
1965 - 1971 Gymnasium Höchststadt/Aisch

Universität: 1971 - 1977 Studium der Betriebswirtschaftslehre
an der LMU München mit Abschluß als
Diplomkaufmann
1977 - 1980 Studium der Humanmedizin an der LMU
München
1980 - 1982 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-
Alexander-Universität Erlangen/Nürnberg
1982 - 1985 Studium der Humanmedizin an der LMU
München

Staatsexamen: 1981: I. Teil
1984: II. Teil
1985: III. Teil

Promotion: Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von
Herrn Professor Dr. med. W. Bachmann am Institut
für Diabetesforschung angefertigt.

